

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Factores de riesgo de progresión hemorrágica de los
hematomas intracerebrales traumáticos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Santiago Miguel Cepeda Chafla

Directores

**Alfonso Lagares Gómez-Abascal
Pedro Antonio Gómez López**

Madrid

© Santiago Miguel Cepeda Chafla, 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Santiago Miguel Cepeda Chafla,
estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico Quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Factores de riesgo de progresión hemorrágica de los hematomas intracerebrales
traumáticos

y dirigida por: Alfonso Lagares Gómez-Abascal y Pedro Antonio Gómez López

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 25 de abril de 20 19

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Programa de doctorado en Investigación en
Ciencias Médico-Quirúrgicas



**Factores de riesgo de progresión
hemorrágica de los hematomas
intracerebrales traumáticos**

Santiago Miguel Cepeda Chafla
Madrid, 2019

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Programa de doctorado en Investigación en
Ciencias Médico-Quirúrgicas



**Factores de riesgo de progresión
hemorrágica de los hematomas
intracerebrales traumáticos**

Memoria presentada para optar al grado de doctor de
D. Santiago Miguel Cepeda Chafla

Directores de la Tesis Doctoral:
Alfonso Lagares Gómez-Abascal
Pedro Antonio Gómez López

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”
Santiago Ramón y Cajal (1853 – 1934)

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todo el personal sanitario del Hospital 12 de Octubre, a aquellas personas que de forma directa e indirecta han hecho posible la realización de este trabajo, son sin lugar a dudas, una parte fundamental en la atención de nuestros pacientes.

Gracias a todos los que forman parte del Servicio de Neurocirugía, por haberme recibido con los brazos abiertos desde el primer día de mi residencia, se han convertido en un grupo de personas realmente especiales para mí, más allá de las enseñanzas teóricas, quedan lecciones de saber vivir y de aprender a cuidar de los demás.

Al Profesor Ramiro Diez Lobato, antiguo jefe de servicio y verdadero ejemplo de trabajo y dedicación en el campo de la neurocirugía. Al Profesor Alfonso Lagares, actual jefe de servicio y director de esta tesis, por su paciencia, tiempo y apoyo incondicional durante estos años, sin su ayuda este trabajo simplemente no habría podido ser realizado. Gracias al Dr. Pedro Gómez, co-director del presente trabajo, por ser nuestro referente en el trauma craneal y por todo el tiempo que ha dedicado a la elaboración de la base de datos utilizada en la preparación de esta tesis. Me gustaría agradecer también a todos los adjuntos del servicio, a los doctores: Antonio Cabrera, Pedro González, Ángel Pérez, Jose Fernández Alen, Luis Jimenez, Beatriz Pascual y a mis antiguos residentes mayores: Rafael Martínez Pérez, Igor Paredes, Pablo Munárriz y Ana Castaño, son todas personas realmente extraordinarias con quienes tuve la suerte de compartir mis años de formación. Gracias a mi familia por ser mi soporte durante mis años de estudio y hasta el día de hoy, a mis padres a quienes les debo todo, a mis hermanos, sobrinos y en especial a mi mujer, Ana María, por su cariño y paciencia en los años más duros de mi residencia y a mi pequeño Máximo, les dedico este trabajo que he terminado mientras dormían.

Por último quiero agradecer a mis compañeros del Hospital Río Hortega, en especial a la Dra. Sarabia por darme la oportunidad de continuar trabajando y aprendiendo esta profesión que aunque ingrata en ocasiones, al mismo tiempo no deja de sorprendernos ni llenarnos de ilusión cada vez que conseguimos ayudar a alguno de nuestros pacientes.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

TCE = Traumatismo craneoencefálico

GCS = Glasgow coma scale

HICT = Hematoma intracerebral traumático

DLM = desviación de línea media

DTICH = delayed traumatic intracerebral hemorrhage

ADC = apparent diffusion coefficient

PIC = presión intracraneal

TC = tomografía computarizada

RM = resonancia magnética

FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery

HSAt = Hemorragia subaracnoidea traumática

GRE = gradient echo

SWI = susceptibility weighted imaging

LAD = Lesión axonal difusa

FSC = flujo sanguíneo cerebral

VSC = volumen sanguíneo cerebral

TCP= tomografía computarizada de perfusión

HTIC = hipertensión intracraneal

PH = progresión hemorrágica

GOS = glasgow outcome scale

HE = hematoma epidural

HSDA = hematoma subdural agudo

ROI = region of interest

ROC = Receiver Operating Characteristic

PS = Propensity Score

tTPA = tiempo parcial de tromboplastina activada

AP = actividad de protrombina

IPTW = inverse probability treatment weighting

OR = Odds ratio

ATT = average treatment effect on the treated

IC = intervalo de confianza

RIQ= rango intercuartílico

RESUMEN

Los hematomas intracerebrales traumáticos (HICT) aparecen en un 13 al 35 % de los enfermos tras sufrir un traumatismo craneoencefálico (TCE)^{12,70}.

Creemos que pueden existir una serie de factores de riesgo involucrados en el crecimiento de los HICT. Dichos factores posiblemente implicados podrían ser: el mecanismo del trauma, las lesiones asociadas como el hematoma subdural agudo (HSDA), la presencia de múltiples HICT y la realización de una craniectomía descompresiva. Esta última posiblemente contribuya a la expansión de los hematomas debido al efecto de descompresión brusca y alteración de los gradientes de presión intra/extra craneal.

La progresión hemorrágica (PH) de los HICT representa el motivo de intervención quirúrgica hasta del 20 % de los enfermos^{77,110}, de ahí la importancia de poder identificar de una forma precoz al grupo de pacientes que experimentará un aumento de volumen significativo de sus lesiones traumáticas intraparenquimatosas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis es que la progresión hemorrágica de los HICT está relacionada con un grupo de factores propios del paciente, con el mecanismo de producción del trauma craneal y con ciertas características radiológicas del TC craneal inicial. El efecto del contragolpe, que puede ser determinado mediante pruebas de imagen, es otro factor relacionado con el crecimiento de los HICT. La craniectomía descompresiva es una técnica quirúrgica utilizada en el tratamiento de los pacientes que han sufrido un trauma craneal y tiene un efecto favorecedor sobre el crecimiento de las contusiones.

La identificación temprana de estos factores podría tener una influencia importante en la abordaje terapéutico de estos pacientes.

Nuestros objetivos por lo tanto son los siguientes:

1. Determinar la frecuencia de progresión hemorrágica de los HICT en nuestra serie.
2. Determinar los factores epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de tratamiento asociados con el crecimiento de los HICT.
3. Describir mediante pruebas de imagen la relación geométrica entre el sitio de impacto y la localización de los HICT.
4. Establecer una definición objetiva de los HICT producidos por contragolpe y determinar su asociación con la progresión hemorrágica.
5. Establecer una correlación entre la craniectomía descompresiva y el crecimiento de los HICT.
6. Describir la asociación entre el tamaño de la craniectomía y el aumento de volumen de los HICT.
7. Estudiar la relación entre la herniación del parénquima del hemisferio craniectomizado y el cambio de volumen de los HICT.

MATERIAL Y METODOS

Analizamos retrospectivamente los registros de 1970 pacientes admitidos consecutivamente después de sufrir un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave y moderado entre 1987 y 2013 en el Hospital Universitario 12 de Octubre. La principal variable de estudio fue la presencia o ausencia de progresión hemorrágica (PH) del HICT. Se realizó un análisis estadístico uni y multivariable para la determinación de los factores de riesgo asociados a la PH y con las variables resultantes se elaboró un modelo predictivo de crecimiento.

En una segunda etapa analizamos retrospectivamente los registros de 408 pacientes admitidos después de presentar un TCE moderado o grave entre 2010 y 2014. Las principales diferencias en esta nueva fase del estudio consistieron en que las mediciones

del volumen de las contusiones se realizaron mediante técnicas de volumetría basadas en TC y que el análisis se realizó en base a contusiones individuales en lugar de pacientes. Se realizó un estudio geométrico para determinar el sitio de impacto en la bóveda craneal, su relación con la localización de los HICT y la relación con la PH. Por otra parte se realizó un análisis uni y multivariable para determinar si el fenómeno del contragolpe era un factor favorecedor del crecimiento de los HICT.

Finalmente, analizamos retrospectivamente los registros de 497 pacientes admitidos tras un TCE moderado o grave ampliando nuestra cohorte un año más (2010 – 2015). Realizamos un análisis estadístico utilizando un modelo de regresión basado en ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) para determinar la asociación de la craniectomía con la PH y confirmamos esta asociación con un análisis utilizando el Propensity Score (PS).

RESULTADOS

De nuestro primer estudio, se obtuvieron un total de 782 pacientes que presentaron uno o más HICT en la TC inicial, y cumplieron con los criterios de selección. Los factores independientemente asociados con el crecimiento de los HICT obtenidos a través de la regresión logística fueron los siguientes: volumen <5 cc (OR 2,42; $p < 0,001$), compresión cisternal (OR 1,95; $p < 0,001$), craniectomía descompresiva (OR 2,18; $p < 0,001$), edad (media 37,67 vs. 42,95 años; OR 1,01; $p < 0,001$), caídas como mecanismo lesional (OR 1,72; $p = 0,001$), HICT múltiples (OR 1,56; $p = 0,007$) e hipoxia (OR 1,56; $p = 0,02$). La progresión del HICT ocurrió con un frecuencia del 63%.

En el segundo estudio se identificaron 177 pacientes con un total de 369 HICT. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los HICT frontales y los sitios de impacto ubicados en el área anterior del cráneo (OR 5,8; $p < 0,001$). Los HICT

temporales se asociaron significativamente con los sitios de impacto ubicados en el área posterior del cráneo (OR 4,9; $p < 0,001$). Los HICT anteriores se asociaron con sitios de impacto ubicados a menos de 90 grados (golpe), y los HICT laterales se asociaron con sitios de impacto a más de 90° grados (contragolpe) (OR 1,64; $p = 0,03$). Los factores asociados independientemente con la PH obtenidos mediante regresión logística fueron volumen inicial de < 1 cc, compresión cisternal, caídas, hematoma subdural agudo (HSDA), HICT múltiples y el contragolpe.

En el tercer estudio, 203 pacientes presentaron 401 HICT individuales cumplieron con los criterios de selección. La PH se observó en 281 (70,1%) de los casos. 82 casos (20,4%) se sometieron a una craniectomía sin evacuación de los HICT. En el grupo craniectomizados, se observó PH en 71 casos (86,6%), en comparación con el grupo de no craniectomizados donde la PH ocurrió en 210 casos (65.8%); esta relación fue estadísticamente significativa (OR 3,35; $p < 0,01$). El área media de la craniectomía fue de $104.94 \text{ cm}^2 \pm 27.5$. La media de la herniación del parénquima a través de la craniectomía fue de 17.85 ± 11.1 mm. El aumento del volumen del HICT fue mayor en los grupos con craniectomías $> 112 \text{ cm}^2$ y herniación del parénquima > 25 mm (16,12 y 14,47 cc respectivamente, $p = 0,01$). Después de calcular el PS, seguimos tres métodos estadísticos: emparejamiento o “matching”, estratificación e IPTW, obteniendo así un balance adecuado de las covariables. Encontramos una relación estadísticamente significativa entre la PH y la craniectomía con un OR de 2,77 ($p = 0,004$). Esta correlación se confirmó con las tres metodologías utilizando el PS y con los resultados del modelo de regresión basado en GEE.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran una asociación significativa entre la progresión hemorrágica y los siguientes factores: el volumen inicial del HICT, la compresión cisternal, la craniectomía descompresiva, la edad, las caídas como mecanismo lesional, HICT múltiples, la hipoxia y el hematoma subdural agudo.

En lo que respecta al contragolpe, para su determinación era necesario realizar un estudio basado en contusiones individuales y no en pacientes, de esta forma pudimos estudiar la evolución de cada uno de los HICT en los casos que se presentaban como lesiones múltiples en un mismo paciente.

En nuestro segundo estudio, la frecuencia de los HICT por contragolpe alcanza el 32,9%. De acuerdo a nuestros resultados, los HICT frontales tienden a ser producidos por golpe en el 72.7% de los casos, y los HICT temporales se produjeron por contragolpe en el 41,1% de los casos. Como objetivo secundario, establecimos una asociación entre el contragolpe y la progresión hemorrágica. A nuestro entender, este es el primer estudio en la literatura que se centró en esta asociación.

En lo referente a la craniectomía descompresiva existen dos estudios con un objetivo similar al nuestro^{30,104}, determinar la asociación entre craniectomía y la PH de los HICT. Sin embargo, existen ciertas diferencias metodológicas entre esos estudios y el nuestro. En el trabajo de Sturiale¹⁰⁴, a pesar de utilizar un método volumétrico basado en TC, los autores definen el crecimiento como el aumento de más de 2 cc del volumen inicial. Flint³⁰, a su vez, utiliza el método $a \times b \times c / 2$ sin un valor de referencia para definir la PH. Por otro lado, en nuestros trabajos, la progresión se define como un aumento superior al 33% del volumen inicial del HICT.

En publicaciones anteriores, la craniectomía se presentó como un factor que favorecía la progresión hemorrágica. Sin embargo, en nuestro tercer estudio, no solo encontramos una

asociación binaria entre la presencia de craniectomía y la PH, sino también una correlación entre el tamaño de la craniectomía y el grado de expansión volumétrica de las contusiones. Esto podría deberse en parte al fenómeno postulado por Flint (el llamado efecto tapón); donde, una vez que se produce el impacto craneal, independientemente del mecanismo de activación inicial (p. ej., fuerzas de cizallamiento, microcavitación, etc) después de la descompresión brusca de la bóveda craneal, hay un aumento del volumen del HICT que podría depender del gradiente de presión intra-extracraneal, de tal manera que el tejido pericontusivo o de la penumbra es más propenso a perpetuar los fenómenos de daño microvascular que se han reconocido como parte del mecanismo involucrado en la PH.

Con los resultados proporcionados en nuestra serie, podemos concluir que podría haber un grupo de riesgo de pacientes en los cuales, después de realizar una craniectomía descompresiva, las contusiones tienen un mayor riesgo de experimentar crecimiento y podrían beneficiarse de una evacuación quirúrgica temprana si presentan los factores de riesgo que hemos identificado.

CONCLUSIONES

1. La progresión hemorrágica de los HICT ocurre entre el 63 al 70% de los casos de nuestra serie.
2. Existe una correlación entre el crecimiento de los HICT y variables como la multiplicidad, menor volumen inicial, hematoma subdural agudo, compresión cisternal, edad, hipoxia, caídas como mecanismo del trauma y la craniectomía descompresiva.

3. Existe una asociación significativa entre la localización del HICT y el sitio de impacto. De acuerdo a su relación geométrica, los HICT frontales son producidos por golpe y temporales son producidos por contragolpe.
4. Los HICT por contragolpe se definieron como aquellos ubicados a más de 90 grados del sitio de impacto. El contragolpe representa un factor de riesgo independientemente asociado a la progresión hemorrágica.
5. En el presente estudio observacional, la craniectomía representa un factor de riesgo para el crecimiento de las contusiones cerebrales
6. De acuerdo a nuestros resultados existe una asociación entre el tamaño de la craniectomía y la magnitud del aumento de volumen de los HICT.
7. Existe una relación entre el grado de herniación del parénquima cerebral a través de la craniectomía y el cambio de volumen de los HICT.

ABSTRACT

Traumatic intracerebral hematomas (TICH) appear in 13 to 35% of patients after suffering a traumatic brain injury (TBI)^{12,70}.

We believe that may be exist a series of factors that could favor the growth of the TICH. These factors could be the mechanism of injury, associated injuries such as acute subdural hematoma (ASDH), the presence of multiple TICH and decompressive craniectomy. Decompressive craniectomy possibly contributes to the expansion of hematomas due to the effect of sudden decompression and alteration of the intra / extracranial pressure gradients.

The hemorrhagic progression (HP) of the TICH represents the reason for surgical intervention up to 20% of the patients^{77,110}, hence the importance of being able to identify

in an early way the group of patients that will experience a significant volume increase of their traumatic intraparenchymal lesions.

HYPOTHESES AND OBJECTIVES

Our hypothesis is that the hemorrhagic progression of the TICH is related to a group of factors specific to the patient, the mechanism of injury and with certain radiological characteristics of the initial cranial CT. The effect of contrecoup can be determined by imaging tests and is another factor related to the growth of TICH. Decompressive craniectomy is a surgical technique used in the treatment of patients who have suffered a TBI and represent a risk factor associated with hemorrhagic progression of contusions. The early identification of these factors could have an important influence in the therapeutic approach of these patients.

Our objectives therefore are the following:

1. Determine the frequency of hemorrhagic progression of the TICH in our series.
2. Determine the epidemiological, clinical, radiological and treatment factors associated with the growth of the TICH.
3. Describe through image tests the geometric relationship between the impact site and the location of the TICH.
4. Establish an objective definition of contrecoup TICH's using geometric parameters and to determine the association between the phenomenon of contrecoup and the hemorrhagic progression of the TICH.
5. Establish a correlation between decompressive craniectomy and the growth of the TICH.

6. Describe the association between the size of the craniectomy and the increase in volume of the TICH.
7. To study the relationship between the parenchymal herniation of the craniectomized hemisphere and the volume change of the TICH.

METHODS

We retrospectively analyzed the records of 1970 patients consecutively admitted after suffering a severe and moderate traumatic brain injury (TBI) between 1987 and 2013 at 12 de Octubre University Hospital. The main variable of study was the presence or absence of TICH-HP. An univariate and multivariate statistical analysis was carried out to determine the risk factors associated with the TICH-HP and with the resulting variables a predictive growth model was elaborated.

In a second stage we retrospectively analyzed the records of 408 patients admitted after presenting a moderate or severe TBI between 2010 and 2014. The main differences in this new phase of the study were that the volume measurements of the contusions were made using volumetric techniques based on CT and that the analysis was made based on individual TICH instead of patients. A geometric study was carried out to determine the impact site in the cranial vault, its relationship with the location of the TICH and the relationship with the HP. On the other hand, an analysis was carried out to determine if the phenomenon of contrecoup was a factor favoring the growth of TICH.

Finally, we retrospectively analyzed the records of 497 patients admitted after a moderate or severe TBI, extending our cohort for another year (2010-2015). We performed a statistical analysis using a regression model based on generalized estimation equations (GEE) to determine the association of craniectomy with HP and we confirmed this association with an analysis using the Propensity Score (PS).

RESULTS

From our first study, we obtained a total of 782 patients who presented one or more TICH in the initial CT, and met the selection criteria. The factors independently associated with the TICH growth obtained through logistic regression were as follows: volume <5 cc (odds ratio [OR] 2.42, $p < 0.001$), cisternal compression (OR 1.95, $p < 0.001$), decompressive craniectomy (OR 2.18, $p < 0.001$), age (mean 37.67 vs. 42.95 years, OR 1.01, $p < 0.001$), falls as a mechanism of injury (OR 1.72, $p = 0.001$), multiple TICH (OR 1.56, $p = 0.007$) and hypoxia (OR 1.56, $p = 0.02$). TICH-HP occurred with a frequency of 63%.

In the second study, 177 patients were identified with a total of 369 HICT. We found a statistically significant association between the frontal TICH and the impact sites located in the anterior area of the skull (OR 5.8, $p < 0.001$). The temporal TICH were significantly associated with the impact sites located in the posterior area of the head (OR 4.9, $p < 0.001$). Anterior TICH's were associated with impact sites located at less than 90 degrees (coup), and lateral TICH's were associated with impact sites greater than 90 degrees (contrecoup) (OR 1.64, $p = 0.03$). The factors independently associated with HP obtained by logistic regression were initial volume of <1 cc, cisternal compression, falls, acute subdural hematoma (ASDH), multiple TICH and contrecoup.

In our third study, 203 patients presented 401 individual TICHs met the selection criteria. HP was observed in 281 (70.1%) of the cases. 82 cases (20.4%) underwent a craniectomy without evacuation of the TICH. In the craniectomized group, HP was observed in 71 cases (86.6%), in comparison with the non craniectomized group where HP occurred in 210 cases (65.8%); this relationship was statistically significant (OR 3.35, $p < 0.01$).

The mean area of the craniectomy was $104.94 \text{ cm}^2 \pm 27.5$. The mean herniation of the parenchyma through the craniectomy was $17.85 \pm 11.1 \text{ mm}$. The increase in the volume of TICH was greater in the groups with craniectomies $> 112 \text{ cm}^2$ and herniation of the parenchyma $> 25 \text{ mm}$ (16.12 and 14.47 cc respectively, $p = 0.01$). After calculating the PS, we followed three statistical methods: matching, stratification and IPTW, obtaining an adequate balance of the covariates. We found a statistically significant relationship between HP and craniectomy with an odds ratio of 2.77 ($p = 0.004$). This correlation was confirmed with the three methodologies using the PS and with the results of the regression model based on GEE.

DISCUSSION

The results of our study demonstrate a significant association between: the initial volume of TICH, cisternal compression, decompressive craniectomy, age, the falls as a mechanism of injury, multiple TICH, hypoxia, acute subdural hematoma and contrecoup with hemorrhagic progression.

Regarding contrecoup, for its determination it was necessary to conduct a study based on individual contusions instead on patients, in this way we could study the evolution of individual TICH in cases that were presented as multiple lesions inside the same patient. In our second study, the frequency of contrecoup TICH reached 32.9%. According to our results, frontal TICH were produced by coup in 72.7% of cases, and temporary TICH occurred by contrecoup in 41.1% of cases. As a secondary objective, we established an association between contrecoup and hemorrhagic progression. To our knowledge, this is the first study in the literature that focused on this association.

In relation to decompressive craniectomy, there are two studies with a similar objective to ours, to determine the association between craniectomy and the HP of the HICT.

However, there are certain methodological differences between these studies and ours. In Sturiale's paper, despite using a volumetric method based on CT, the authors define growth as the increase of more than 2 cc of the initial volume. Flint, in turn, uses the method $a \times b \times c / 2$ without a reference value to define HP. On the other hand, in our work, progression is defined as an increase of more than 33%.

In previous publications, craniectomy was presented as a factor that favored hemorrhagic progression. However, in our third study, we not only found a binary association between the presence of craniectomy and HP, but also a correlation between the size of the craniectomy and the degree of volumetric expansion of the contusions. This could be partly due to the phenomenon postulated by Flint (the so-called tamponade effect); where, once the cranial impact occurs, regardless of the initial activation mechanism (eg, shear forces, microcavitation, etc.) after abrupt decompression of the cranial vault, there is an increase in the volume of the TICH that could depend on the intra-extracranial pressure gradient, in such a way that the pericontusive tissue or penumbra is more prone to perpetuate the microvascular damage phenomena that have been recognized as part of the mechanism involved in HP.

With the results provided in our series, we can conclude that there could be a risk group of patients in whom, after performing a decompressive craniectomy, the contusions have a greater risk of experiencing growth and could benefit from an early surgical evacuation if they present risk factors that we have identified.

CONCLUSIONS

1. The hemorrhagic progression of the TICH occurs between 63 to 70% of the cases in our series.

2. We show that there is a correlation between the TICH growth and variables such as multiple TICH, lower TICH initial volume, acute subdural hematoma, cisternal compression, age, hypoxia, falls as a mechanism of injury and decompressive craniectomy.
3. We show that there is a significant association between the TICH location and the impact site. According to their geometric relationship, frontal TICHs are produced by coup and temporal TICH's are produced by contrecoup.
4. Contrecoup TICH's were defined as those located more than 90 degrees from the impact site. Contrecoup represents a risk factor independently associated with hemorrhagic progression.
5. In the present observational study, we demonstrated that craniectomy is a risk factor for the TICH growth.
6. According to our results there is an association between the size of the craniectomy and the magnitude of the increase in TICH volume.
7. There is also a relationship between the degree of herniation of parenchymal herniation through craniectomy and the change in TICH volume.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	vi
Glosario de Abreviaturas y acrónimos.....	viii
Resumen (Español).....	x
Abstract (Inglés).....	xvi
Listado de Tablas.....	xxvi
Listado de Figuras.....	xxvii
I. Introducción.....	1
1. Epidemiología.....	3
2. Definición y Clasificación.....	5
2.1 Terminología.....	5
2.2 Clasificación.....	6
2.3 Etiología.....	6
2.4 Patología.....	6
2.4.1 Tamaño y número.....	6
2.4.2 Aspectos macroscópicos.....	7
2.4.3 Características microscópicas.....	7
3. Fisiopatología.....	7
4. Radiología.....	12
4.1 Hallazgos en TC.....	12
4.2 Hallazgos en RM.....	12
4.3 Diagnóstico diferencial.....	13
4.4 Otras técnicas de imagen.....	14
5. Indicaciones quirúrgicas.....	15

Justificación de la Tesis	18
II. Hipótesis y Objetivos	20
III. Material y Métodos	23
1. Población de estudio.....	24
2. Variables radiológicas.....	26
2.1 HICT.....	27
2.2 Progresión hemorrágica	27
2.3 Determinacion del volumen del HICT.....	28
2.4 Determinación del sitio de impacto	29
2.5 Medición de la craniectomía	30
2.6 Definición del contragolpe	32
3. Variables de tratamiento.....	32
4. Variables de evolución.....	32
5. Análisis Estadístico.....	33
5.1 Estudio I: Factores de riesgo de progresión hemorrágica.....	33
5.2 Estudio II: Determinación del sitio de impacto y su asociación con la progresiónn hemorrágica.....	34
5.3 Estudio III: Efecto de la craniectomía descompresiva en el crecimiento de los hematomas intracerebrales traumáticos.....	35
IV Resultados.	41
Estudio I: Hematomas intracerebrales traumáticos: Factores de riesgo asociados con la progresión.	42
a. Artículo: Traumatic intracerebral hemorrhage: risk factor associated with progression.	43
b. Resumen.....	51

Estudio II: Hematomas intracerebrales traumáticos por contragolpe: un estudio geométrico del sitio de impacto y su asociación con la progresión hemorrágica.....	58
a. Artículo: Contrecoup traumatic intracerebral hemorrhage: a geometric study of the impact site and association with hemorrhagic progression.	59
b. Resumen.....	72
Estudio III: El efecto de la craniectomía descompresiva en el crecimiento de los hematoma intracerebrales traumáticos. Un análisis basado en el Propensity score.....	85
a. Artículo: The effect of decompressive craniectomy in the postoperative expansion of traumatic intracerebral hemorrhage. A propensity score based analysis.	86
b. Resumen.....	87
VI. Discusión.....	100
VII. Conclusiones.....	111
VIII. Bibliografía.....	114

LISTADO DE TABLAS

I. Introducción.....	1
II. Hipótesis y Objetivos.....	20
III. Material y Métodos.....	23
IV Resultados.	41
Estudio I: Hematomas intracerebrales traumáticos: Factores de riesgo asociados con la progresión.	42
a. Tabla 1. Variables epidemiológicas, clínicas, radiológicas y de laboratorio utilizadas en la recolección de datos.....	51
b. Tabla 2. Análisis univariable, relación con la progresión hemorrágica.....	55
c. Tabla 3. Análisis multivariable de factores de riesgo de progresión hemorrágica.....	56
Estudio II: Hematomas intracerebrales traumáticos por contragolpe: un estudio geométrico del sitio de impacto y su asociación con la progresión hemorrágica.....	58
a. Tabla 4. Relación geométrica entre el sitio de impacto y localización del HICT.....	74
b. Tabla 5. Asociación entre la localización del HICT y el mecanismo de golpe/contragolpe.....	77
c. Tabla 6. Análisis univariable, factores de riesgo de progresión.....	78
d. Tabla 7. Análisis univariable entre los factores de riesgo y la expansión volumétrica del HICT	81

e. Tabla 8. Análisis multivariable de los factores de riesgo de progresión hemorrágica	84
Estudio III: El efecto de la craniectomía descompresiva en el crecimiento de los hematoma intracerebrales traumáticos. Un análisis basado en el Propensity score.....	85
a. Tabla 9. Análisis univariable. Muestra basada en pacientes, relación con la progresión hemorrágica.....	87
b. Tabla 10. Análisis univariable. Muestra basada en contusiones individuales, relación con la progresión hemorrágica	90
c. Tabla 11. Modelo de regresión basado en ecuaciones de estimación generalizada para el análisis de factores asociados con la progresión hemorrágica.....	93
d. Tabla 12. Resumen del modelo utilizado para la elaboración del PS.....	95
e. Tabla 13. Análisis del efecto de la craniectomía sobre la progresión hemorrágica de los HICT.....	99
 VI.	
Discusión	100
VII. Conclusiones	111
VIII. Bibliografía	114

LISTADO DE FIGURAS

I. Introducción.....	1
II. Hipótesis y Objetivos.....	20
III. Material y Métodos.....	23
a. Figura 1. Metodología aplicada para la determinación del sitio de impacto y localización de los HICT.....	29
b. Figura 2. Determinación del tamaño de la craniectomía y grado de herniación del parénquima.....	31
c. Figura 3. Esquema que representa las tres metodologías que se aplicaron basadas en PS	37
IV Resultados.	41
Estudio I: Hematomas intracerebrales traumáticos: Factores de riesgo asociados con la progresión.	42
a. Figura 4. Nomograma. Representación gráfica de la probabilidad de crecimiento utilizando nuestro modelo predictivo.....	57
Estudio II: Hematomas intracerebrales traumáticos por contragolpe: un estudio geométrico del sitio de impacto y su asociación con la progresión hemorrágica.....	58
a. Figura 5. Esquema representativo de la distribución de los HICT de acuerdo a los sitios de impacto.....	75
b. Figura 6. Diagrama que muestra el sistema de clasificación por ángulos utilizado para agrupar los sitios de impacto y contusiones	76
c. Figura 7. Diagramas que muestran el ajuste de las variables tras la aplicación del matching basado en PS.....	96

d. Figura 8. Esquema que representa la distribución de las diferencias de las medias (MD) de las variables tras la creación de los estratos basados en el PS.....	97
e. Figura 9. Balance de las covariables representado con las SMD tras la aplicación de las tres metodologías basadas en PS: matching, estratificación e IPTW.....	98
Estudio III: El efecto de la craniectomía descompresiva en el crecimiento de los hematomas intracerebrales traumáticos. Un análisis basado en el Propensity score.....	85
VI. Discusión.....	100
VII. Conclusiones.....	111
VIII. Bibliografía	114

I. INTRODUCCIÓN

Una parte de esta sección es una adaptación de los artículos:

1. Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression. Cepeda S, Gomez PA, Castaño-Leon AM, Martínez-Pérez R, Munárriz PM, Lagares A. J Neurotrauma. 2015 Aug 15;32(16):1246-53.
2. Contrecoup Traumatic Intracerebral Hemorrhage: A Geometric Study of the Impact Site and Association with Hemorrhagic Progression. Cepeda S, Gomez PA, Castaño-Leon AM, Munárriz PM, Paredes I, Lagares A. J Neurotrauma. 2016 Jun 1;33(11):1034-46.
3. The effect of decompressive craniectomy in the postoperative expansion of traumatic intracerebral hemorrhage. A propensity score based analysis. Cepeda S, Castaño-Leon AM, Munárriz PM, Paredes I, Panero I, Eiriz C, Gomez PA, Lagares A. J Neurosurgery, Accepted manuscript: February 2019, article in press.

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) constituye un problema de orden socioeconómico y sanitario, situándose como una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a nivel mundial. Se define como una alteración en la función cerebral como resultado de la transmisión de la energía mecánica hacia la bóveda craneal ejercida por una fuente física externa.⁹³

El TCE se clasifica de acuerdo a la puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) en leve 13-15 (aproximadamente 80% de todos los TCE), moderado 9-12 (10% de los TCE) y grave entre 3 -8 puntos (aproximadamente un 10% de los traumatismos)⁶⁰.

Las contusiones cerebrales o hematomas intracerebrales traumáticos (HICT) son lesiones que aparecen tras un TCE con una frecuencia estimada entre el 13 al 35 %^{14,70}. El aumento del volumen de las contusiones es un fenómeno ampliamente estudiado, con repercusión directa sobre el pronóstico de los pacientes. Varios autores han reportado que el incremento en el tamaño de los HICT se produce en alrededor del 38 al 59 % de los casos y sobre todo tiene lugar en las primeras horas después del trauma^{20,69,99}. A pesar de que la mayoría de los HICT que aumentan de volumen no precisan una intervención quirúrgica^{32,36,101}, existen casos en los cuales la progresión hemorrágica de la lesión puede desencadenar el deterioro neurológico del enfermo, hipertensión intracraneal refractaria o signos de efecto de masa en el TC que hacen que precisen ser evacuadas quirúrgicamente¹³. En alguna series las contusiones cerebrales son el motivo de intervención quirúrgica hasta del 20 % de los enfermos^{77,110}, de ahí la importancia de poder identificar de una forma precoz al grupo de pacientes que experimentará un aumento de volumen significativo de sus lesiones traumáticas intraparenquimatosas.

1. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos disponibles de nuestro medio los extraemos de una revisión hecha por Brazinova y col.¹⁰ A nivel Europeo, se incluyeron 66 estudios, 15 de los cuales incluían casos de TCE graves exclusivamente, 2 estudios incluyeron traumas moderados y graves y adicionalmente 2 se basaron sólo en TCE leves. El resto de trabajos incluían todo el espectro del trauma craneal. Las tasas de incidencia obtenidas fueron las siguientes: la más baja fue la descrita en España en 2012 por Perez⁷⁴ de 47,3 por 100 000 habitantes por año y la más alta por Servadei⁹⁸ en 1985 en la República de San Marino de 694 por 100 000 habitantes. La proporción de TCE leve - moderada - grave fue de aproximadamente 22: 1,5: 1, es decir que por cada paciente con lesiones graves hubo alrededor de 1,5 pacientes con lesiones moderadas y 22 pacientes con lesiones leves. La tasa de letalidad (CFR, por sus siglas en inglés) es una medida del resultado bruto después de un TCE. El denominador para esta tasa es el número total de personas con un TCE en la población del estudio (incluidos todos los niveles de gravedad) y el numerador es todos aquellos que mueren a causa de una lesión TCE. El CFR promedio hospitalario fue de aproximadamente 3 por cada 100 pacientes hospitalizados. El CFR general (que refleja tanto los fallecimientos intra y extrahospitalios) fue de aproximadamente 11 por cada 100 personas con un TCE. La diferencia en los valores refleja las muertes inmediatas en la escena del evento de la lesión y/o los muertos a la llegada a los servicios de urgencias.¹⁰⁵ Un aspecto a considerar son los pacientes que sufren un TCE y no acuden al hospital y aquellos que acuden y son dados de alta del servicio de urgencia⁹¹. Se han estimado las tasas de TCE sin diagnosticar y de acuerdo a los autores corresponde al 11%⁶⁰ y 61%⁹ llegando a asegurar que existen anualmente 89 000 casos de TCE sin diagnosticar⁹⁶. En otro estudio, Nieboer⁸², estimó que en el 2012, se produjeron en la Unión Europea un

total 1 445 526 altas hospitalarias relacionadas con TCE y 56 946 muertes relacionadas con el trauma craneal.

Por otra parte disponemos de datos de otros países como norteamérica³³. Se estima que aproximadamente 1.5 a 2 millones de TCE se producen anualmente en los Estados Unidos. 2.5–6.5 millones de estadounidenses viven con discapacidades secundarias a un TCE. Existe además una tasa global de 453 traumas craneales por 100 000 habitantes de los cuales 40 por 100 000 habitantes (10,9%) corresponden a TCE moderados y graves. En Estados Unidos 1 365 000 personas son atendidas anualmente en los servicios de urgencias debido a un TCE, lo cual corresponde a 4.8 % del total de accidentes atendidos en urgencias al año. Cada año 275 000 (15,1%) personas son ingresadas por un TCE, y se producen además 54 000 muertes relacionadas con el trauma craneal. La tasa de mortalidad más alta (32,8 casos por 100 000 habitantes) corresponde a personas de 15 a 24 años. La tasa de mortalidad en pacientes ancianos (65 años o más) es de aproximadamente 31,4 por 100 000 ⁶⁴.

El TCE es mas prevalente en personas menores de 25 años y mayores de 75. En la mayoría de estudios predomina el sexo masculino con ratios que van de 1,2:1 a 4,6:1⁸⁹. En las diferencias respecto al sexo, los datos demuestran que la mortalidad relacionada al TCE es significativamente mayor en hombres (18,2; 15,0–21,4) que en mujeres (6,3; 5,3–7,3)¹⁰.

Los mecanismos comúnmente implicados son los accidente de tráfico y las caídas, siendo estas últimas las que han ido incrementando su incidencia debido a ser la principal causa de trauma craneal en el anciano que por otra parte representan el grupo que va en aumento en nuestro perfil demográfico^{10,34,38,88}.

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las contusiones cerebrales son lesiones traumáticas focales que se producen cuando fuerzas mecánicas dañan los pequeños vasos (capilares, venas y/o arterias) y otros componentes tisulares (nervios y células gliales) del parénquima cerebral^{44,65-67}.

2.1 Terminología

El término contusión cerebral en el sentido estricto se utiliza para describir a las lesiones que afectan exclusivamente a la corteza cerebral, si llega a existir rotura de la piamadre se aplica el término de laceración⁶⁶. Es muy común la asociación de otras lesiones traumáticas intracraneales como el hematoma subdural agudo. En los casos más graves se puede aplicar el término de estallido lobar o “burst lobe”⁴²⁻⁴⁴.

Si el tamaño de la contusión llega a ser significativo algunos autores prefieren el término de hematoma intracerebral. Por otra parte existen los hematoma traumáticos diferidos o tardíos, aquellos que no son visibles en las pruebas de imagen iniciales y que son observados en los estudios de control, DTICH por sus siglas en inglés (Delayed traumatic intracerebral hemorrhage)⁴¹.

Ante tan amplia terminología, en el presente trabajo hemos preferido agrupar a todas las lesiones traumáticas intraparenquimatosas utilizando un sólo término, el de hematoma intracerebral traumático (HICT), dicho término excluye por supuesto a las lesiones petequiales típicas de la lesión axonal difusa (LAD) pero al mismo tiempo engloba a las mencionadas previamente.

2.2 Clasificación

Los HICT pueden ser clasificados de acuerdo a su mecanismo de producción tal y como lo describió clásicamente Lindenberg en su trabajo⁶⁷. En él, hace referencia a los HICT producidos por golpe y contragolpe, según el sitio de impacto en la bóveda craneal; contusión-fractura: cuando subyacente a un foco de fractura se produce un HICT; “gliding HICT” de localización parasagital posiblemente por golpe contra la hoz; HICT por herniación parenquimatosa.

2.3 Etiología

La mayoría de los HICT son el resultado de una lesión craneal no penetrante. El trauma craneal cerrado induce cambios bruscos de movimientos angulares y de desaceleración. El mecanismo clásicamente aceptado es que el cerebro sufre un impacto repentino y es forzado contra un reborde o prominencia ósea, la hoz o el tentorio. Con menos frecuencia, una fractura de cráneo deprimida puede dañar directamente el cerebro subyacente^{24,44}.

2.4 Patología

Las contusiones son lesiones de la superficie del cerebro que involucran la corteza y sustancia blanca subyacente. Ocurren en lugares muy característicos, altamente predecibles. Casi la mitad involucra los lóbulos temporales, en especial los polos, así como las superficies laterales e inferiores y los giros perisilvianos. Las superficies inferiores (orbitales) de los lóbulos frontales también se ven afectadas con frecuencia⁶⁶.

2.4.1 Tamaño y número. Los HICT varían en tamaño desde pequeñas lesiones hasta grandes hematomas confluentes. Son casi siempre múltiples y muchas veces bilaterales.

2.4.2 Aspectos macroscópicos. Los HICT varían en apariencia desde pequeñas petequias hasta hemorragias confluentes grandes. Las contusiones corticales se asocian generalmente con hemorragia subaracnoidea traumática (HSAt)

2.4.3 Características microscópicas. Las microhemorragias perivasculares se forman rápidamente y se unen con el tiempo en hematomas confluentes. Se desarrolla un edema alrededor de las hemorragias. Se produce activación y proliferación de astrocitos e infiltración de macrófagos, necrosis con pérdida neuronal y astrogliosis. En lesiones subagudas y crónicas se puede observar macrófagos cargados de hemosiderina^{25,66}.

3. FISIOPATOLOGÍA

Las contusiones son típicamente lesiones hemorrágicas que comienzan dentro de la corteza y son más comunes en las crestas de las circunvoluciones pudiendo avanzar hacia la sustancia blanca subcortical en las formas más graves de lesión^{25,28,47,67,94}. A pesar de esta predilección cortical primaria, en algunos casos se pueden desarrollar contusiones en la interfaz sustancia gris / sustancia blanca con la subsiguiente expansión hacia la materia gris que lo cubre. La presencia de hemorragia dentro de la contusión da lugar a edema local y cambios isquémicos, lo que conduce a la destrucción del tejido, necrosis neuronal y, finalmente, cavitación con gliosis reactiva. En algunos casos, se ha observado progresión hemorrágica continua o expansión de la contusión en las zonas pericontusionales. Aunque históricamente se postuló que esta progresión hemorrágica ocurría secundariamente a la coagulopatía, otros estudios contemporáneos sugieren que otros factores causantes están actuando. Kurland y colaboradores⁴⁸ demostraron que la vascularización cerebral es mecanosensible, con la posibilidad de que las células endoteliales se activen en la penumbra, que no experimenta las fuerzas destructivas que

ocurren dentro del núcleo contusional en sí. En este escenario, la penumbra contusional experimenta una activación mecanosensible endotelial de dos factores de transcripción, la proteína de especificidad 1 y el factor nuclear B. Estos factores juegan un papel clave en la regulación del receptor 1 de sulfonilurea, que forma la subunidad reguladora del canal NCCa-ATP. Esta subunidad ha sido implicada en la disfunción del daño vascular, lo que lleva a necrosis endotelial. Independientemente del origen y expansión de la contusión, la morbilidad asociada con estos cambios contusionales colectivos es una función directa de su ubicación, tamaño, profundidad y potencial para la participación bilateral del cerebro. Por lo tanto, las lesiones bilaterales grandes ejercen una morbilidad considerablemente mayor que la observada en lesiones aisladas, que a menos que involucren dominios corticales homólogos pueden ejercer poca o ninguna morbilidad.⁷⁶

El estudio histopatológico clásico de Lindenberg y Freytag ⁶⁶ demostraron la presencia de dos componentes de la contusión cerebral; uno es el área central (núcleo) en la que las células sufren necrosis como la principal consecuencia de una lesión mecánica (necrosis de contusión propiamente dicha), y la otra es la área periférica (borde) en la que se produce una inflamación celular como consecuencia de la isquemia.⁵⁷

El área de la necrosis de contusión es histopatológicamente evidente tan pronto como a las 3 h después del traumatismo, como principal daño cerebral²⁹. Los elementos celulares en el área central, tanto neuronales como células gliales, se contraen uniformemente, y luego se desintegran, homogeneizan y forman quistes.

En contraste, la inflamación celular está presente en el área periférica⁶⁷. La isquemia en el área periférica es en gran parte atribuible a la microtrombosis, que es una causa principal de daños cerebrales secundarios. Numerosos estudios clínicos han demostrado una disminución en el flujo sanguíneo cerebral en las áreas central y periférica de la contusión³. En un estudio de Lang y col. ⁶³, utilizaron Gd-DTPA administrado por vía

intravenosa realizando después una resonancia magnética de control. Dicho procedimiento no detectó ningún aumento en la permeabilidad cerebrovascular asociada con contusiones cerebrales durante los primeros días posteriores al traumatismo. Se ha informado que dicho aumento de la permeabilidad, demostrado mediante la captación utilizando Gd-DTPA se puede detectar de forma tardía entre 6 y 9 días después del trauma.

Dentro del centro necrótico del HICT, la hemorragia sufre un incremento dentro de las 6 horas iniciales post-trauma⁵⁵. El área de contusión puede representar capas de glóbulos rojos en el tejido cerebral necrótico reblandecido, el cual ha acumulado edema. El tejido cerebral del área central de la contusión muestra una osmolalidad muy alta, alcanzando 350–400 mOsm⁵⁴. Es incierto si un aumento tan marcado en la osmolalidad es osmóticamente activa y provoca la acumulación de edema. Parece que la expansión del espacio extracelular en el área central aumenta la capacitancia para la acumulación de edema. En contraste, la contracción del espacio extracelular en el área periférica aumenta la resistencia para la propagación de los fluidos. Una hipótesis es que la barrera formada por células inflamatorias en el área periférica puede prevenir la propagación del líquido del edema y también ayudar a generar potenciales osmóticos a través de las zonas centrales y periféricas. Dado que el flujo de sangre se reduce en gran medida, pero no se interrumpe por completo en el tejido cerebral contundido, el agua se suministra desde los vasos sanguíneos hacia el área central^{54,56}.

Los datos de estudios clínicos previos sobre imágenes de RM en secuencias de difusión han sugerido que una gran cantidad de edema líquido se acumula en el tejido cerebral necrótico dentro del área central de la contusión, lo que contribuye a un edema masivo en las 24 horas posteriores al traumatismo. Los autores de la mayoría de los estudios previos han propuesto que el aumento de la permeabilidad cerebrovascular y el edema vasogénico

posterior son las principales causas del efecto masa no hemorrágico debido a las contusiones. Sin embargo, los resultados de estudios recientes con RM han demostrado que el edema vasogénico no se desarrolla dentro de las 24 horas posteriores al traumatismo, sino que surge 48 horas después, predominantemente en la sustancia blanca que rodea la contusión. El edema citotóxico es otro candidato como la causa del efecto masa en la contusión, dado que una condición isquémica a menudo es inducida por el TCE. Sin embargo, los datos de RM han demostrado que aunque el edema citotóxico ocurre poco después de la lesión, no es lo suficientemente grave como para inducir un efecto de masa prominente precoz después del trauma. Se ha demostrado que la isquemia cerebral induce una elevación de la osmolalidad del tejido, que puede conducir a la formación de edema cerebral. En el área central de la contusión, los elementos celulares, tanto las neuronas como la glía, se desintegran y homogenizan de manera uniforme como la principal consecuencia de la mecánica de la lesión, incluso en etapas precoces después de la lesión. Este proceso puede crear una condición patológica en la que la osmolalidad del tejido aumenta rápidamente en el núcleo de la contusión y atrae una gran cantidad de agua dentro del tejido necrótico.

Con respecto a los orígenes del aumento en la osmolalidad del tejido en el tejido cerebral contuso, los hallazgos sugirieron que la contusión induce una acumulación de osmoles intermedios metabólicos o formación de osmoles idiogénicos, que se producen en los procesos patológicos del metabolismo celular y la activación de enzimas. tales como catabolismo de lípidos o proteínas, glucólisis, hidrólisis de adenosina 5'-trifosfato, fragmentación de ADN, etc. La lesión cerebral isquémica activa las fosfolipasas, que catabolizan la membrana celular lesionada y dan como resultado la liberación de ácidos grasos libres y sus metabolitos (por ejemplo, prostaglandina, tromboxanos o leucotrienos). Dichos procesos de degradación de moléculas grandes aumentarán el

número de moléculas pequeñas en el tejido, induciendo una elevación en la osmolalidad del tejido. La rápida ruptura de la membrana después de una contusión cerebral también puede inducir el flujo de osmoles idiogénicos intracelulares hacia el espacio extracelular, que puede aumentar el potencial osmótico entre la sangre y el líquido extracelular, lo que resulta en la formación de edema⁵⁸.

La contusión cerebral se complica invariablemente por una lesión secundaria debida a una disfunción microvascular¹¹³, que empeora con el tiempo y conduce al crecimiento o expansión de la lesión primaria. La disfunción microvascular tiene numerosas causas incluyendo el edema del endotelio, vasoconstricción, vasoespasmo y oclusión debido a la agregación y adhesión de plaquetas y leucocitos. La disfunción microvascular conduce a: (1) isquemia tisular debido a un deterioro del flujo sanguíneo; (2) la formación de edema vasogénico, que causa una inflamación del tejido que exacerba aún más la isquemia; y (3) en los peores casos, la pérdida de la integridad estructural de los microvasos circundantes, lo que resulta en la expansión o progresión de la lesión hemorrágica. La sangre extravasada de la contusión primaria, el edema y la sangre extravasada adicional que resulta de progresión hemorrágica producen conjuntamente un efecto masa, que comprime las células adyacentes, tejidos sanos, y si no están controlados, conducen a una isquemia adicional. En conjunto, estos procesos conducen finalmente a un incremento de la presión intracraneal (PIC)⁴⁸.

4. RADIOLOGIA

Los HICT son lesiones evolutivas, la progresión radiológica es la regla, no la excepción. Más de la mitad de todos los pacientes muestran un aumento en el tamaño de la lesión y el número durante las primeras 24-48 horas.

4.1 Hallazgos en tomografía computarizada (TC)

Las exploraciones iniciales obtenidas poco después de un trauma craneal pueden ser normales. La anormalidad más frecuente es la presencia de pequeñas lesiones corticales o en patrón de sal y pimienta. Es común observar hemorragias a lo largo de las crestas girales inmediatamente adyacentes a la tabla interna. También se puede identificar una mezcla de hemorragias petequiales rodeadas de áreas parcheadas hipodensas mal definidas. Las áreas hipodensas de edema pericontusivo son comunes³⁵.

Se observa un aumento progresivo de la hemorragia, el edema y el efecto masa en las horas siguientes al traumatismo. Las lesiones pequeñas pueden confluir y formar hematomas focales más grandes. El desarrollo de nuevas lesiones que no estaban presentes en la imagen inicial también es relativamente frecuente.

4.2 Hallazgos de resonancia magnética (RM).

La RM es mucho más sensible que la TC para detectar contusiones cerebrales, pero rara vez se obtiene en la etapa aguda de la lesión cerebral traumática. Es posible que las exploraciones en secuencias en T1 muestren sólo una leve isointensidad y efecto masa. Las exploraciones en T2 muestran áreas hiperintensas parcheadas (edema) que rodean los focos hipointensos. La secuencia FLAIR es la más sensible para detectar el edema cortical y la HSAt asociada, que aparecen como focos hiperintensos. Las secuencias

potenciadas en T2 * (GRE, SWI) son las más sensibles para identificar hemorragias intraparenquimatosas⁸⁵.

Las contusiones hemorrágicas siguen la evolución esperada de los hematomas parenquimatosos, y el acortamiento de T1 se desarrolla con el tiempo. La atrofia, la desmielinización y la cicatrización microglial se ven en FLAIR y T2WI.

4.3 Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial de la contusión cortical es la lesión axonal difusa (LAD). Tanto las contusiones cerebrales como la LAD a menudo están presentes en pacientes que han sufrido un trauma craneal. Los HICT tienden a ser superficiales, ubicados a lo largo de las crestas girales. La LAD se encuentra más comúnmente en la corona radiata y en los tractos de materia blanca compacta, como la cápsula interna y el cuerpo calloso³⁵.

La contusión cortical grave con hematomas confluentes puede ser difícil de distinguir de la laceración cerebral en los estudios de imagen. La laceración cerebral ocurre cuando un trauma severo interrumpe la piamadre y literalmente desgarrar el cerebro subyacente.

Un "estallido lobar" es la manifestación más grave de laceración cerebral franca. Aquí, el lóbulo afectado está muy dañado, con una gran formación de hematoma y hemorragia subaracnoidea adyacente^{35,85}.

En algunos casos, especialmente en aquellos con fractura de cráneo deprimida, la aracnoides también está lacerada y la hemorragia del estallido lobar se extiende para comunicarse directamente con el espacio subdural, formando un hematoma subdural coexistente⁸⁵.

4.4 Otras técnicas de imagen en la valoración de los HICT

Aunque hay poco debate sobre que las regiones hiperdensas representan áreas hemorrágicas que pueden ser evacuadas de manera segura, la importancia de las regiones hipodensas circundantes es un tema de controversia. Para evaluar la viabilidad del tejido cerebral contundido, varios autores han realizado estudios de flujo sanguíneo cerebral (FSC) que han proporcionado evidencia de isquemia regional significativa en áreas contundidas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos estudios han señalado una variabilidad significativa del FSC en las mismas áreas o incluso han mostrado un FSC normal en algunas áreas contundidas. Sin embargo, incluso en el presencia de isquemia, el destino del tejido cerebral contundido puede ser difícil de predecir, ya que otros factores pueden afectar la susceptibilidad de las neuronas lesionadas a la reducción del FSC, como convulsiones, temperatura central, aumento de la PIC o uso de fármacos sedantes. Con respecto al pronóstico del tejido contundido, numerosos estudios realizados en lesión cerebral isquémica han enfatizado el valor predictivo de niveles bajos de volumen sanguíneo cerebral (VSC) en áreas isquémicas. En el estudio de Soustiel y col.¹⁰² se investigó el valor clínico del TC perfusión (TCP) para la evaluación de las contusiones cerebrales y comparar las capacidades de las modalidades de TC sin contraste y TCP para evaluar la viabilidad del tejido.

En contraste con FSC, el VSC se redujo constantemente en las contusiones cerebrales y demostró una gran rango de variabilidad más estrecho. El valor promedio de las lesiones del VSC en dicha serie fue de $(2,5 \pm 1,3 \text{ ml} / 100 \text{ g})$ y estuvo en estrecha concordancia con los hallazgos previos de Schroder y col.⁹⁷ $(2,5 \pm 1,0 \text{ ml} / 100 \text{ g})$ basado en el xenón-TC y los de Wintermark ¹⁰⁹ $(2,8 \pm 0,8 \text{ ml} / 100 \text{ g})$ basado en TCP.

La reducción del VSC en presencia de isquemia indicaría, a su vez, que la autorregulación está deteriorada, una condición que se ha demostrado que está asociada con un resultado

neuroológico más deficiente en los pacientes con TCE. El TCP podría ayudar a definir la naturaleza ambigua de las áreas hipodensas que pueden representar tejido necrótico y viable y, por lo tanto, pueden ser importantes para la planificación quirúrgica, especialmente en áreas neurológicamente elocuentes.

5. INDICACIONES QUIRÚRGICAS

El tratamiento quirúrgico de las lesiones cerebrales traumáticas es el procedimiento neuroquirúrgico más antiguo del cual se tengan reportes históricos. En el papiro de Edwin Smith (publicado en 1700 aC, pero refiriéndose a 3000-2500 aC), 27 de los 48 casos reportados se refieren a una lesión craneal y 11 de ellos contienen sugerencias sobre el tratamiento quirúrgico. Incluso en la Edad Media, las indicaciones para la operación en pacientes con lesión cerebral fueron percibidas como una de las decisiones quirúrgicas más difíciles¹.

Varios estudios se han centrado en definir al paciente con riesgo de deterioro neurológico posterior, suponiendo que la intervención quirúrgica para estos pacientes mejorará la probabilidad de un resultado más favorable. Los factores predictivos del fracaso del tratamiento no quirúrgico (definidos por el deterioro neurológico posterior y la necesidad de craneotomía) incluyen la localización de la lesión, la hipertensión intracraneal, la presencia de hemorragia subaracnoidea, la compresión cisternal, el volumen de la lesión, y eventos hipóxicos. Bullock y col.¹⁴ estudiaron prospectivamente a 85 pacientes con HTIC cuya necesidad inicial de craneotomía era incierta. Estos pacientes se sometieron a una monitorización de la PIC en un intento por definir mejor la necesidad de intervención quirúrgica. Los autores retrospectivamente revisaron los TC de aquellos pacientes en los que la monitorización de la PIC no pudo predecir el deterioro tardío y, por lo tanto, la necesidad de una evacuación del HICT. Con el análisis de regresión encontraron que la

PIC máxima era el factor de pronóstico más fuerte. Sin embargo, la monitorización de la PIC fracasó para predecir el deterioro tardío o la muerte secundaria a una PIC elevada en 5 de los 30 pacientes que no se sometieron a una cirugía inicial. Después de un análisis crítico de los factores del TC, se concluyó que la decisión de operar "debe basarse en un espectro de hallazgos clínicos, de tomografía computarizada y de la PIC". La TC y los predictores clínicos incluyeron el estado cisternal, la gravedad del edema y la puntuación en la GCS en el momento de la admisión. Curiosamente, los autores encontraron que el peso de cada predictor dependía de la ubicación del HICT. Para lesiones temporoparietales los factores asociados fueron: el tamaño del hematoma, el grado de edema, la puntuación en la GCS, la compresión cisternal y la PIC. Sin embargo, para las lesiones frontales los valores de la PIC sólo se relacionaron con la evolución de los enfermos. Estos hallazgos complementan a los reportados por Gallbraith y Teasdale³².

Mathiesen y col.⁷⁵ revisaron los datos recolectados prospectivamente para el ensayo de nimodipina Trial-2 en 218 pacientes con TCE que no eran capaces de responder órdenes dentro de las 24 horas posteriores a la lesión. Estos autores encontraron que las características iniciales del TC tales como la presencia de tHSA, lesión focal con un volumen superior a 40 cm³ y cisternas basales comprimidas o ausentes se asociaron con un deterioro neurológico, definido como una disminución de la GCS en 2 puntos o de 4 a 3, o como el desarrollo de la dilatación pupilar. También encontraron que la incidencia de deterioro secundario (mayor a 5 días después de la lesión) se asoció con la aparición de eventos hipóxicos. A su vez, se encontró que la aparición de deterioro neurológico afectaba adversamente el resultado de la craneotomía, lo que sugiere que los pacientes con factores fuertemente asociados con el deterioro neurológico deben considerarse para la cirugía temprana (es decir, antes del inicio del deterioro neurológico). Los autores demostraron que un subgrupo de pacientes con GCS de ingreso de al menos 6 y volumen

de lesión focal de al menos 20 cm³ quienes se sometieron a cirugía sin un deterioro neurológico previo tuvieron resultados significativamente mejores en comparación con aquellos que no se sometieron a cirugía o que se sometieron a una cirugía después del deterioro.

Pocos estudios comparan el resultado quirúrgico con controles apareados, no manejados quirúrgicamente. En un estudio retrospectivo de 21 pacientes con contusiones en el lóbulo frontal e hipertensión intracraneal médica intratable (>40 mmHg), la mortalidad disminuyó significativamente en el grupo quirúrgico en comparación con un grupo histórico no quirúrgico (22% versus 88%, respectivamente). Estos pacientes fueron comparados por edad, sexo, GCS y PIC, aunque los autores no proporcionan estadísticas para estas variables⁵⁵. Choksey y col.²² revisaron retrospectivamente 202 pacientes con HICT's y mostraron mediante un análisis de regresión logística, que la craneotomía mejoró significativamente la probabilidad de buen resultado final.

Marshall⁷³ definió a las lesiones masa como aquellas de volumen superior a 25 cm³. La evolución fue diferente para los pacientes con lesiones masa evacuadas frente a aquellos con lesiones masa no evacuadas (23% versus 11% de resultados favorables, respectivamente). En una serie de 746 pacientes con TCE grave y moderado de El Consorcio Europeo de Lesiones Cerebrales¹⁰⁰ se obtuvo una tasa del 45% de resultados favorables en lesiones masa evacuadas frente al 42% en lesiones masa no evacuadas utilizando el mismo sistema de clasificación propuesto por Marshall⁷³.

Lobato y col.⁶⁹ mostraron que el 51.2% de 587 pacientes con lesiones graves (GCS < 8) desarrollaron cambios significativos entre las tomografías computarizadas iniciales y de "control", la última de las cuales pronosticó el resultado con mayor precisión

Yamaki¹¹² mostró que solo el 56% de la HICT mayor a 3 cm de diámetro se desarrollaron dentro de las 6 horas del traumatismo, y que solo el 84% de las HICT alcanzaron el

tamaño máximo en 12 horas. Estos estudios resaltan la naturaleza dinámica de las lesiones del parénquima y los peligros inherentes al poner demasiado énfasis en una tomografía computarizada única y estática para las decisiones de manejo.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Aunque no de forma universal, un gran número de estudios sugieren que el desarrollo de la progresión hemorrágica está asociada con un peor curso clínico y mayores tasas de mortalidad^{4,51,83,100,103}. En el estudio de Stein y colaboradores¹⁰³ la lesión diferida se asoció con una mayor mortalidad, una recuperación más lenta y un peor resultado a los 6 meses; los autores concluyeron que la PH se asocia con resultados dramáticamente peores para cada categoría de gravedad de la lesión inicial. Servadei¹⁰⁰, encontró que cuando el TC inicial demostró una lesión difusa, la evolución de una lesión masa se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de un resultado desfavorable (62% versus 38%). En el estudio de Chiericato²¹, los pacientes que experimentaron una progresión significativa de su lesión tenían un riesgo significativamente mayor de un resultado desfavorable (32% versus 10%). Allard⁴ encontró que la progresión estaba asociada con un riesgo de muerte cinco veces mayor (32% versus 8,6%). Por lo tanto, la PH es perjudicial porque da como resultado una pérdida irreversible de tejido cerebral que aparentemente estaba intacto inmediatamente después de la lesión primaria. Incluso en pacientes en los que la PH no es mortal, existe una probabilidad significativa de aumento de la morbilidad. La PH de una lesión secundaria progresiva ocurre relativamente después del trauma y casi siempre ocurre mientras se encuentra bajo atención médica. Como tal, podría ser prevenible si se pudieran identificar los factores de riesgo en relación con la misma. En esto se fundamenta la realización del presente trabajo, identificar los factores que puedan estar asociados al crecimiento de los HICT.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Se plantean tres hipótesis de trabajo:

- La progresión hemorrágica de los HICT está relacionada con un grupo de factores propios del paciente, relacionados con el traumatismo, así como también con ciertas características radiológicas del TC inicial. La identificación precoz de estos factores tiene una influencia importante en el manejo terapéutico de estos pacientes.

- El fenómeno del contragolpe puede ser radiológicamente demostrable y cuantificable mediante técnicas basadas en tomografía computarizada y es un factor de riesgo crecimiento de los HICT.

- El efecto de descompresión tras una craniectomía es un factor favorecedor para la expansión volumétrica de los HICT.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de progresión hemorrágica de los HICT en nuestra serie.
2. Determinar los factores epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de tratamiento asociados con el crecimiento de los HICT.
3. Describir mediante pruebas de imagen la relación geométrica entre el sitio de impacto y la localización de los HICT.
4. Establecer una definición objetiva de los HICT producidos por contragolpe mediante parámetros geométricos y determinar la asociación entre el fenómeno del contragolpe y la progresión hemorrágica de los HICT.
5. Establecer una correlación entre la craniectomía descompresiva y el crecimiento de los HICT.
6. Describir la asociación entre el tamaño de la craniectomía y el aumento de volumen de los HICT.
7. Estudiar la relación entre la herniación del parénquima del hemisferio craniectomizado y el cambio de volumen de los HICT.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población de estudio

El Hospital Universitario 12 Octubre atiende a una población de unas 600.000 personas de la región Sur de la Comunidad Autónoma de Madrid y dispone de un helipuerto por lo que en numerosas ocasiones se atienden pacientes procedentes de otras comunidades vecinas.

Los pacientes que sufren TCE grave y moderado son atendidos de manera conjunta por los equipos de UCI Politrauma y Neurocirugía que cuentan con años de reconocida experiencia clínica.

- **Estudio I:** Determina los factores de riesgo asociados con la progresión hemorrágica de los HICT a través de un análisis retrospectivo de los registros de 1970 pacientes adultos admitidos consecutivamente después de sufrir un TCE cerrado grave (GCS 3 – 8) entre enero 1987 y noviembre de 2013. A partir de 2007, los pacientes con TCE moderado (GCS 9–12) también fueron incluidos.
- **Estudio II:** Describe la relación geométrica entre el sitio de impacto y la aparición de las contusiones cerebrales. Analiza además la relación entre el contragolpe y la progresión de los HICT. Se analizaron retrospectivamente los registros de 408 pacientes adultos tras sufrir un TCE cerrado moderado y grave (GCS 3 – 12), entre Enero 2010 y noviembre 2014.
- **Estudio III:** Determina la relación entre la craniectomía descompresiva y la progresión hemorrágica de los HICT utilizando el Propensity Score como herramienta estadística. Para tal objetivo analizamos retrospectivamente los registros de 497 pacientes adultos admitidos consecutivamente después de sufrir un TCE cerrado moderado o grave (GCS 3 - 12), entre Enero de 2010 y diciembre de 2015.

Criterios de inclusión y exclusión

Se analizaron retrospectivamente los registros de pacientes admitidos de forma consecutiva tras sufrir un traumatismo craneoencefálico en el Hospital 12 de Octubre cumpliendo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Edad mayor o igual a 15 años.
2. Puntuación en la GCS igual o menor de 8 tras resucitación no quirúrgica al ingreso o deterioro a dicha puntuación en las siguientes 48 horas.
3. Ingreso en el Hospital y TC craneal inicial realizado en las primeras 48 horas.
4. Disponer al menos de un TC craneal de control.
5. TCE moderados siempre con GCS 9-12 desde 2007 en adelante
6. Se incluyen enfermos en los que se objetiva la presencia de una o más contusiones en el TC inicial o control.

Criterios de exclusión:

7. Admisión o realización TC >48 horas.
8. Edad < 15 años (población pediátrica).
9. Heridas penetrantes por arma de fuego.
10. Fallecimiento antes de poder realizar la TC.
11. Enfermos intubados o con bajo nivel de conciencia, que mejoran hasta responder órdenes al retirar la sedación o al desaparecer los efectos de intoxicación.
12. Enfermos cuyas contusiones fueron evacuadas tras el primer TC
13. En el estudio III se excluyeron pacientes con craniectomías bilaterales y bifrontales

Recolección de datos:

Se recogieron variables demográficas, clínicas y radiológicas las cuales se resumen en la Tabla 1. Estas variables son las mismas utilizadas en la creación de la Base de datos del Trauma Craneal del Hospital 12 de Octubre tal y como se describe en el trabajo realizado por Gómez y col. publicado en 1999³⁷. La evolución de los enfermos se clasificó de acuerdo a la escala GOS, todos los pacientes tuvieron un mínimo de seguimiento de 6 meses, se determinó el día de fallecimiento, la causa primaria y contribuyente del mismo.

2. Variables radiológicas

El TC inicial se definió como la exploración realizada inmediatamente después del ingreso en el hospital. El TC de control se realizó siguiendo el protocolo la UCI de nuestro hospital, aproximadamente de 4 a 6, 12, 24, y 48 a 72 h después de TCE, considerando el tiempo entre el TCE y el primer TC, o después de deterioro clínico o aumento de la PIC. El TC de control se definió como la exploración con la peores características radiológicas¹⁰⁰. Se registraron los tiempos entre el TCE, el TC inicial y el TC de control. Los TC fueron clasificados según la clasificación de Marshall⁷² y se incluyeron las siguientes características radiológicas individuales: hemorragia subaracnoidea traumática (HSAt), que se definió como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo sobre convexidad, fisuras o en las cisternas basales; (b) hemorragia intraventricular (HIV), que se clasificó como presente o ausente; (c) cisternas basales, que se clasificaron como normales o anormales (comprimidas o ausentes); (d) La presencia y tipo de lesiones masa asociadas: hematoma epidural (HE) y hematoma subdural agudo (HSA); y (e) desviación de línea media (DLM) (< 5 mm frente a desviación > 5 mm)

2.1 Hematoma intracerebral traumático (HICT)

Definimos como contusión cerebral a todas las lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas, de este modo incluimos a aquellas de apariencia sólida, bien delimitada y aquellas menos definidas o con áreas mixtas de atenuación, excluimos a las lesiones petequiales que pueden ser encasilladas en el patrón de DAI³⁵.

Los HICT se categorizaron en función de su volumen inicial medido en centímetros cúbicos (cc) en los siguientes grupos: 1–5 cc, 6–10 cc, 11–15 cc, 16–20 cc, 21–25 cc, 26–30 cc, 31–35 cc y > 36 cc. Los HICT se clasificaron según su ubicación y número como únicos, focales, múltiples unilateral o múltiples bilaterales.

2.2 Progresión hemorrágica (PH)

La principal variable de resultado fue la presencia o no de crecimiento de la contusión. Para tales efectos consideramos las publicaciones realizadas por Oertel⁸³, quien utiliza como referencia el aumento de por lo menos un 25 % del volumen inicial, y el trabajo de Brott¹¹ quien usa la cifra del 33%. Finalmente y al igual que en el trabajo de Alahmadi², nosotros definimos como “crecimiento” a todo aumento igual o mayor del 33% del volumen inicial de la contusión. La necesidad de utilizar un valor de corte para definir si una contusión crece o no se sustenta en los siguientes motivos, tal y como lo explica Brott¹¹: un cambio del 33% en el volumen de una esfera corresponde a un incremento del 10% de su diámetro y es claramente diferenciado a simple vista. Además, se ha observado una falsa disminución de volumen en TC de control de hasta un tercio debido a diferencias de posición y ángulos de inclinación al realizar los TC, este fenómeno ocurre especialmente en hemorragias de pequeño volumen.

Además de la variable crecimiento, también se estimó el cambio de volumen en centímetros cúbicos, para ello al volumen de la contusión en el TC de control, se restó el volumen inicial.

2.3 Determinación del volumen del HICT

Estudio I: El volumen de la contusión se estimó mediante la fórmula $A \times B \times C / 2 \text{ (cm}^3\text{)}$ ⁵⁹, donde A= diámetro máximo, B = diámetro a 90° del diámetro máximo y C= número total de cortes axiales de 10 mm.

Estudios II y III: El volumen de los HICT se calculó de manera individual utilizando software volumétrico basado en TC (Analyze 10.0 - Biomedical Imaging Resource (BIR) - Mayo Clinic - Overland Park, KS). Siguiendo el método de la región de interés (ROI), regiones de hemorragia (hiperdensidad) en tomografías computarizadas se delinearon en cada corte usando un umbral de densidad establecido: ancho de ventana (W:wide) = 100 y nivel de ventana (L:level) = 50. Áreas de hipodensidad, como las que rodean al HICT no se incluyeron, por ejemplo el edema o contusiones no hemorrágicas. El sistema Analyze utiliza herramientas de segmentación semiautomática basado en ROI's. El método semiautomatizado consiste en seleccionar un píxel dentro del volumen a segmentar llamado semilla. El software conecta automáticamente los píxeles vecinos de la semilla inicial que tienen una intensidad similar. El observador elige el umbral de intensidad a seleccionar para obtener toda la región a segmentar en cada corte. Por lo tanto, desde el punto inicial o semilla, se desarrolla una región de intensidad similar que es elegido por el observador en una región semiautomática de crecimiento. Como complemento de este método semiautomático, el ROI en cada sector se puede modificar

mediante herramientas de trazado de bordes o de límites para ajustar mejor el ROI al área real a segmentar. Las áreas se agregan automáticamente corte por corte para obtener un volumen final individual para cada HICT.

2.4 Determinación del sitio de impacto: Estudio II

Utilizamos el software de procesamiento de imágenes OsiriX (OsiriX 6.5, Pixmeo, Suiza) para identificar el sitio de impacto. Figura 1. El sitio de impacto fue definido como el área con la máxima inflamación del cuero cabelludo que puede visualizarse de forma circunscrita (cefalohematoma) en la mayoría de pacientes. Se hicieron ajustes de ventana para determinar la presencia de sangre en el tejido subcutáneo; reconstrucciones multiplanares y tridimensionales. Se usaron otros signos de lesión, incluyendo grapas quirúrgicas, líneas de fractura, y alteraciones cutáneas.

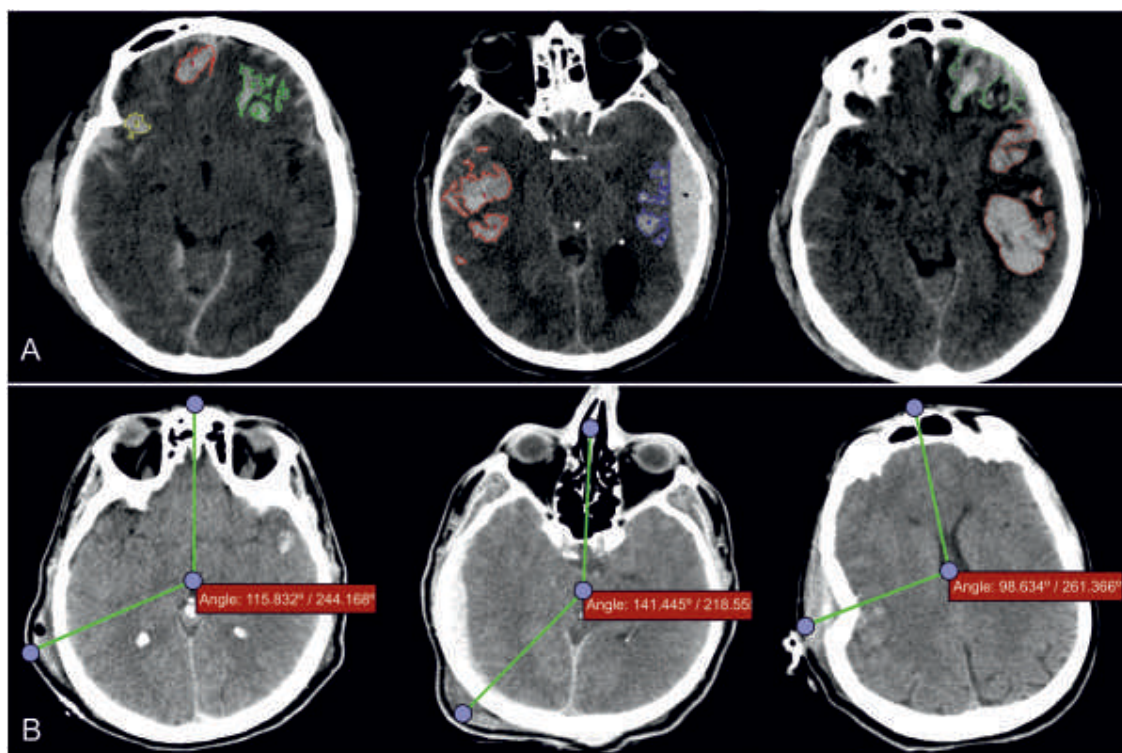


Figura 1. (A) Estimación volumétrica del HICT a través del análisis basado en TC. (B) Identificación del sitio de impacto y localización del HICT utilizando la herramienta de determinación de ángulos.

Para la estimación geométrica, aplicamos el sistema utilizado en publicaciones anteriores. Usando la herramienta de medición de ángulos de OsiriX, los ángulos entre la nasion, el sitio de impacto y la ubicación del HICT se registraron en grados.

Un punto del ángulo se encuentra en la intersección de la tabla interna del cráneo y la línea media sagital por encima o al nivel de la nasion. El vértice del ángulo es el punto medio entre la tabla interna del cráneo a lo largo de la línea media sagital. El tercer punto del ángulo está ubicado en el sitio de impacto (área de máxima inflamación del cuero cabelludo) o en el centro del HICT. En casos de grandes hematomas, el centro de HICT se ubicó en la intersección de dos líneas perpendiculares que siguen los diámetros máximos del hematoma.

Los ángulos fueron registrados en sentido horario desde la nasion sin modificación de la orientación de imagen inversa (izquierda /derecha) del TC.

La localización del HICT fue clasificada en anatómica (lobar) y en grupos geométricos. De acuerdo a la localización anatómica, los HICT fueron divididos en: (a) frontal, (b) temporal, (c) parietal, (d) occipital, y (e) cerebelosos.

Siguiendo su distribución geométrica, se agruparon los HICT en: (a) anterior o frontal: 0–60 grados y 301–360 grados, (b) lateral o temporal: 61–135 grados o 226–300 grados, y (c) posterior: 136–225 grados.

2.5 Medición de la craniectomía: Estudio III

Para las medidas de la craniectomía, basamos nuestro trabajo en publicaciones anteriores^{26,27,79}. Realizamos diferentes mediciones que se resumen en la Figura 2. Seleccionamos en el plano axial el corte del TC con el mayor tamaño de la craniectomía y dibujamos una línea que conecta ambos márgenes de la misma (diámetro "a"). A

continuación, dibujamos una línea perpendicular (diámetro "d") desde el diploe interno contralateral hasta el borde cutáneo del lado craniectomizado (punto "x").

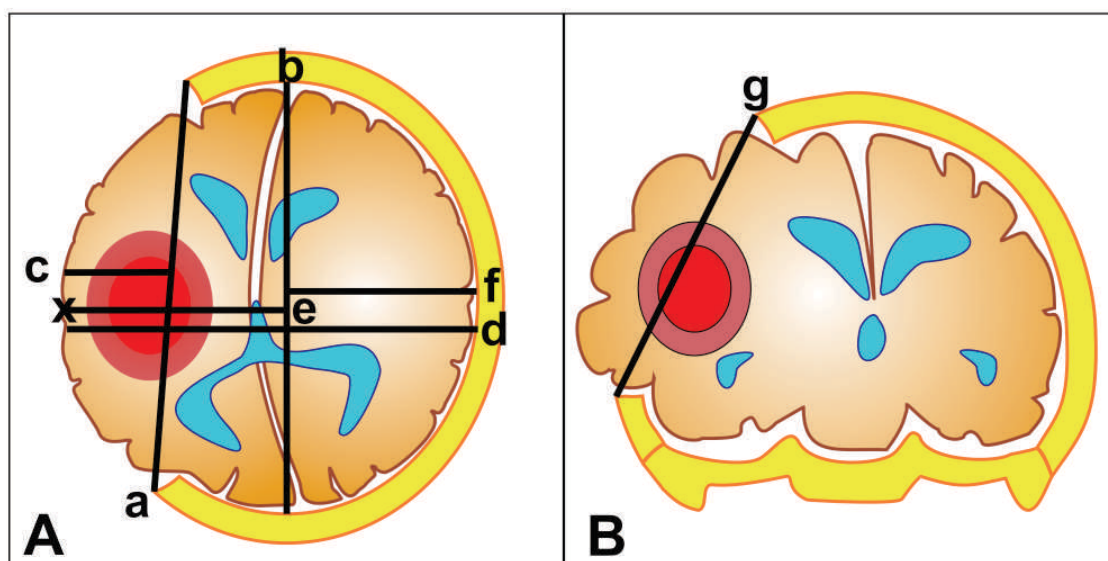


Figura 2. Representación esquemática de la metodología aplicada en las mediciones del tamaño de la craniectomía y la herniación parenquimatosa en los cortes de TC axial (izquierda) y coronal (derecha). a = diámetro máximo de hemicraniectomía; b = diámetro anteroposterior máximo del cráneo; c = magnitud de la herniación del parénquima; d = diámetro horizontal del cerebro; e = ancho del hemisferio del lado de la hemicraniectomía; f = ancho del hemisferio en el lado contralateral. g= diámetro máximo de la craniectomía en el plano coronal.

Determinamos el grado de hernia parenquimatosa a través de la craniectomía, tomamos como referencia la línea media (diámetro "b") y medimos la distancia entre ella y el punto "x"; también medimos la distancia entre el diámetro "a" y el punto "x". Usando reconstrucciones multiplanares, seleccionamos el corte del TC con el diámetro craneocaudal máximo de la craniectomía (diámetro "g"). Para la determinación del tamaño de la craniectomía, aplicamos dos fórmulas matemáticas; la primera fue multiplicar sus dos diámetros máximos ($a \times g$) y la segunda fue utilizar la fórmula de Münch⁷⁹, suponiendo que la craniectomía es hipotéticamente un círculo, donde $A = \pi[(a/2)^2 + c^2]$. Así, se obtuvieron valores en cm^2 que representan el área de craniectomía.

2.6 Definición del contragolpe: Estudio II

La variable contragolpe se definió como el HICT ubicado a más de 90 grados del sitio de impacto. Debido a que medimos los ángulos en sentido horario desde el nasion, los HICT por golpe eran aquellos ubicados a 0–90 grados y 271–360 grados desde el sitio de impacto, mientras que los HICT por contragolpe fueron aquellos ubicados a 91– 270 grados desde el sitio de impacto

3. Variables de tratamiento

Los pacientes fueron clasificados como operados y no operados. El tipo de cirugía fue registrado: a) craneotomía: evacuación de la lesión, lobectomía o desbridamiento con colocación del colgajo óseo; 2) craniectomía descompresiva: extracción del colgajo óseo sin evacuar el HICT, pudiendo incluir la evacuación de otra lesión intracraneal; y c) otros: elevación de fragmentos óseos, drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR), entre otros.

4. Variable de evolución

De acuerdo con la Glasgow Outcome Scale (GOS), clasificamos a los pacientes como favorables (4–5) y desfavorable (1–3). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1 ESTUDIO I

Para identificar los factores asociados con el crecimiento de los HICT se realizó un análisis univariable utilizando la prueba t de Student para las variables continuas y la exacta de Fisher como prueba de variables dicotómicas.

Se utilizó el análisis de regresión logística para estimar la asociación entre los factores de riesgo (hallazgos clínicos, laboratorio y características de la neuroimagen) y la variable principal (progresión del HICT). El examen inicial incluyó un conjunto de 22 predictores potenciales que se recolectaron en el momento de la admisión. La relación entre un predictor y la PH se estimó utilizando un odds ratio (OR) y R^2 . Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Además, con los resultados del análisis multivariable, fuimos capaces de desarrollar un modelo predictivo basado en las variables de mayor significación estadística. Utilizamos el valor de R^2 de Nagelkerke⁸⁰ para determinar la capacidad predictiva del modelo.

Se usó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow⁴⁹ para la calibración del modelo, para evaluar la discriminación del modelo utilizamos el área bajo la curva ROC⁴⁵. Utilizamos el modelo producido por regresión logística para desarrollar un nomograma que creó una representación gráfica simple de nuestro modelo estadístico predictivo y generó una probabilidad numérica de progresión.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL). El nomograma fue creado usando Orange 2 Software (Universidad de Ljubljana, Eslovenia).

5.2 ESTUDIO II

El análisis estadístico se realizó en base a contusiones individuales en lugar de pacientes. Se realizó un análisis univariable utilizando la prueba t de Student para variables continuas, la prueba de chi-cuadrado para las variables dicotómicas. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar la asociación entre los factores de riesgo (es decir, hallazgos clínicos, hallazgos de laboratorio, y características de neuroimagen) y la principal variable de resultado (progresión hemorrágica). Se estimó la relación entre un predictor y la progresión utilizando un odds ratio (OR) y R^2 de Nagelkerke. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Además, evaluamos el acuerdo interobservador del método aplicado para determinar el sitio de impacto. Para ello, 50 casos fueron seleccionados al azar; dos observadores independientes determinaron el sitio de impacto en cada caso siguiendo la técnica descrita previamente. Clasificamos el sitio de impacto según tres sistemas: (a) 25 grupos (1–15; 16–30; 31–45; 46–60; 61–75; 76–90; 91–105; 106–120; 121–135; 136–150; 151–165; 166–180; 181–195; 196–210; 211–225; 226–240; 241–255; 256–270; 271–285; 286–300; 301–315; 316–330; 331–345; 346–360 grados y indeterminado); (b) 5 grupos (301–60; 61–135; 136–225; 226–300 grados e indeterminados); y (c) medición cuantitativa del ángulo.

Se calcularon los coeficientes kappa ponderados para evaluar la concordancia interobservador para determinar el sitio de impacto. Los coeficientes de correlación intraclase (ICC) se calcularon para evaluar la fiabilidad interna de las mediciones de ángulos. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL) y Epidat 3.0 (Xunta de Galicia, España) para el acuerdo interobservador.

5.3 ESTUDIO III

En la primera etapa, realizamos un análisis estadístico convencional entre la presencia o ausencia de craniectomía y su lateralidad con el riesgo de PH. A continuación, analizamos la correlación entre el tamaño de la craniectomía y el grado de herniación del parénquima con el cambio de volumen de los HICT medido en centímetros cúbicos. Usamos una prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables cuantitativas estudiadas. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher, mientras que para las variables cuantitativas, la prueba t de Student y la prueba de U de Mann Whitney se aplicó según cada caso.

5.3.1 Ecuaciones de estimación generalizadas.

Liang y Zeger¹¹⁴ publicaron en 1986 el trabajo en el que describieron las GEE (generalized estimating equation) por sus siglas en inglés, como un enfoque para el análisis de datos longitudinales o medidas repetidas. Hemos aplicado esta técnica estadística construyendo un modelo utilizando como variable dependiente el crecimiento de la contusión, como predictores incluimos aquellas variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariable. Se utilizó un tipo independiente de matriz de correlación y estadísticas de Wald.

5.3.2 Propensity Score

Los métodos de regresión convencionales no garantizan que los grupos que se comparan tengan una distribución similar de covariables. El análisis de PS puede ajustar adecuadamente los factores de confusión en un estudio observacional retrospectivo, por lo tanto facilitan la comparabilidad entre grupos⁶.

El PS se define como la probabilidad estimada para cada individuo en el estudio a ser asignado al grupo de interés para comparación (es decir, grupo de craniectomía), considerando todos los factores de confusión observados.

El PS es también un índice que describe cómo todos los factores de confusión observados son distribuidos colectivamente en cada tema de estudio. Esta técnica estadística resuelve el problema de utilizar múltiples covariables al reducirlas a una sola cantidad, el PS, que actúa como un proxy entre los casos y las covariables que influyen en la exposición, y por lo tanto puede usarse en lugar de tales covariables para simplificar el análisis y aumentar la robustez⁵.

Por lo tanto, se puede considerar que los sujetos con el mismo o similar PS tienen la distribución igual o similar de todas las variables de confusión utilizadas en la composición del PS¹⁰⁸.

Veintiún casos fueron descartados debido a la falta de datos de la variable de contragolpe; debido a que el sitio de impacto no se pudo determinar en dichos pacientes, siendo una de las condiciones necesarias para determinar el PS que no existan datos perdidos entre las variables incluidas en el modelo. Finalmente, el análisis se basó en 380 HICT.

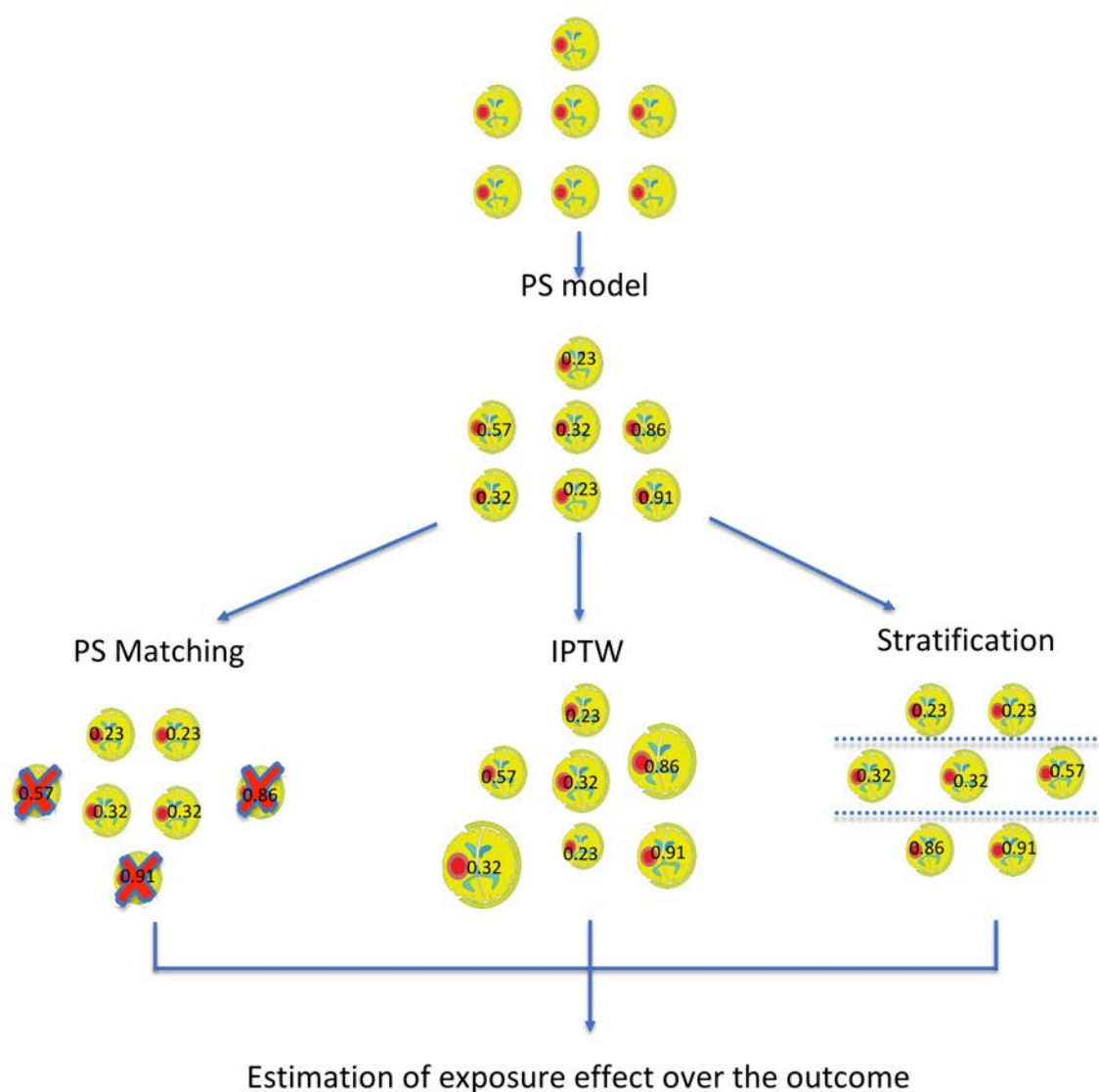
5.3.2.a Estimación del PS

Se utilizó una regresión logística binaria en la que la variable de exposición fue la craniectomía y aplicando las siguientes covariables del modelo: variables demográficas, tales como sexo y edad; variables clínicas, como el mecanismo de lesión, GCS al ingreso, lesión sistémica representada como la presencia de shock e hipoxia; parámetros de hemostasia como el tiempo parcial de tromboplastina activada (tTPA), actividad de protrombina (AP), recuento de plaquetas; además de las variables radiológicas como: el

volumen inicial del HICT, la presencia de contusiones múltiples, patrón radiológico del HICT, fractura craneal y presencia de HSDA.

5.3.2.b Métodos basados en PS

Aplicamos tres métodos diferentes basados en PS: estratificación, “matching” o emparejamiento y el IPTW “inverse probability treatment weighting” por sus siglas en inglés. Los dos primeros son métodos de uso común y la intención es crear escenarios similares a los ensayos controlados aleatorizados (ECA), dentro de los cuales es posible la comparación directa de los grupos de tratamiento. Figura 3.



5.3.2.c Matching

En el emparejamiento, creamos grupos de individuos expuestos y no expuestos cuyas puntuaciones de PS son similares. Idealmente, la diferencia del PS entre un expuesto y un caso de control debe ser 0; sin embargo, en la mayoría de los casos, los sujetos tienen similar pero no el mismo PS. Aplicamos un algoritmo tipo “greedy” (donde la pareja de control más cercana para cada unidad tratada se elige aleatoriamente de una en una, tratando de minimizar una medida de distancia global) una relación de 1: 1 dentro de una distancia específica de 0.2. Esto implica seleccionar un único caso no expuesto para cada caso expuesto, siempre que una pareja pueda ser encontrada con un PS suficientemente cercano (donde la "cercanía" está determinada por el calibre).

Aunque no hay una diferencia aceptable máxima como gold standard, un estudio reciente realizado por Austin⁷ sugirió que un umbral de 0.2 de la desviación estándar del logit (inversa de la función logística) del PS se debe utilizar porque esto minimiza el error cuadrático medio del efecto del tratamiento estimado en una variedad de entornos. Utilizamos parejas sin reemplazo, lo que significa que una vez que un participante de control se compara, el caso ya no puede ser emparejado nuevamente con otro participante expuesto. Después del procedimiento de emparejamiento, obtenemos dos grupos de 53 pacientes cada uno.

5.3.2.d Estratificación

La estratificación de PS se utiliza para agrupar individuos con PS similar o igual, de modo que la distribución de las covariables medidas están suficientemente equilibradas en los grupos de tratamiento dentro de cada estrato. Se puede suponer que cada estrato se asemeja a un escenario aleatorizado dentro del cual las distribuciones de las covariables

medidas son equilibradas. Aquí, el conjunto de datos total se divide en cinco subconjuntos de igual tamaño por quintiles sobre la base del PS estimado.

5.3.2.e IPWT

Este método crea una muestra sintética en la que la distribución de covariables es independiente a la exposición. El peso de cada participante es calculado utilizando dos variables: el estado de exposición del participante (0 para no expuesto y 1 para los expuestos) y el PS del participante. El peso ($w=\text{weight}$) del participante es igual al inverso de la probabilidad de recibir el tratamiento o exposición que el participante realmente ha recibido. Se implementó un percentil de truncamiento de 0,01, lo que significa que la izquierda de la distribución se trunca al percentil 1, y el extremo derecho de la distribución se trunca en el percentil 99.

5.3.3 Evaluación del balance de covariables.

El objetivo del análisis basado en PS es crear un conjunto de datos que se parezca más a uno que resultaría de un experimento aleatorio. Una parte esencial de este procedimiento es, en consecuencia, evaluar como se distribuyen las covariables en los dos grupos, lo que se conoce como "equilibrio". El mejor instrumento métrico para las variables continuas y también para las covariables binarias es una medida que no depende del tamaño de la muestra, como la diferencia de medias estandarizada (DME) o SMD por sus siglas en inglés, que expresa la diferencia entre los dos grupos en desviaciones estándar. La mejora en el equilibrio logrado por el emparejamiento, la IPTW y la estratificación se pueden demostrar comparando diferencias estandarizadas antes y después de aplicar estos métodos estadísticos.

5.3.4 Estimación del efecto de exposición.

El modelo causal de Rubin⁶⁸ conceptualiza la inferencia causal en términos de resultados potenciales bajo la exposición y control, solo uno de los cuales se observa para cada unidad. Un efecto causal se define como la diferencia entre un resultado observado y su contrafactual.

En un entorno de observación, las covariables casi nunca se equilibran a lo largo de los sujetos expuestos y grupos de control porque los dos grupos normalmente no se extraen de la misma población. Por lo tanto, un elemento de interés es el efecto promedio de tratamiento para el tratado, “average treatment effect on the treated” (ATT)⁶². El ATT se obtuvo mediante regresión logística utilizando métodos basados en PS. En el caso de la estratificación, se obtuvieron estimaciones dentro de cada estrato y luego se promediaron. Tanto el estimador estratificado de Mantel-Haenszel (MH)⁷¹ como el estimador basado en “Outcome Rates” fueron calculados.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS 23.0 (IBM, Chicago, IL) y R v 3.5.0 (Lucent Technologies-Murray Hill, Nueva Jersey), utilizando paquetes: Matching, Cobalt, IPW, y PSGraphics.

IV. RESULTADOS

**ESTUDIO I: HEMATOMAS
INTRACEREBRALES TRAUMÁTICOS:
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
CON LA PROGRESIÓN**

Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression

Santiago Cepeda, Pedro A. Gómez, Ana María Castaño-Leon,
Rafael Martínez-Pérez, Pablo M. Munariz, and Alfonso Lagares

Abstract

The increase in the volume of a traumatic intracerebral hemorrhage (TICH) is a widely studied phenomenon that has a direct impact on the prognosis of patients. The objective of this study was to identify the risk factors associated with the progression of TICH. We retrospectively analyzed the records of 1970 adult patients >15 years of age who were consecutively admitted after sustaining a closed severe traumatic brain injury (TBI) between January 1987 and November 2013 at a single center. Beginning in 2007, patients with moderate TBIs were also included. A total of 782 patients exhibited one or more TICH on the initial CT scan, and met the selection criteria. The main outcome variable was the presence or absence of progression of the TICH. Univariate and multivariate statistical analyses were performed. Factors independently associated with the growth of TICH obtained through logistic regression included the following: an initial volume <5 cc (odds ratio [OR] 2.42, $p < 0.001$), cisternal compression (OR 1.95, $p < 0.001$), decompressive craniectomy (OR 2.18, $p < 0.001$), age (mean 37.67 vs. 42.95 years; OR 1.01, $p < 0.001$), falls as mechanism of trauma (OR 1.72, $p = 0.001$), multiple TICHs (OR 1.56, $p = 0.007$), and hypoxia (OR 1.56, $p = 0.02$). TICH progression occurred with a frequency of 63% in our study. We showed that there was a correlation between TICH growth and some variables, such as multiple TICHs, a lower initial volume, acute subdural hematoma, cisternal compression, older patient age, hypoxia, falls, and decompressive craniectomy.

Key words: contusion; intracerebral hematoma; progressive hemorrhagic injury; TBI; TICH

Introduction

TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE (TICH) occurs in ~13–35% of patients following a traumatic brain injury (TBI).^{1,2} The increase in the volume of a TICH is a widely studied phenomenon that has a direct impact on the prognosis of patients. Several authors have reported that an increase in the size of a TICH occurs in ~38–59% of cases, and mainly occurs in the first few hours after head trauma.^{3–5} Although most of the TICHs that increase in volume do not require surgical intervention,^{6–8} some cases exist in which the progression of lesions can cause neurological deterioration of the patient or signs of refractory increased intracranial pressure (ICP) or a mass effect on a computed tomography (CT) scan, all of which require surgical evacuation.⁹ In some studies of TBI, TICHs were the reason for surgery in up to 20% of patients.^{10,11} This result emphasizes the importance of being able to identify the group of patients who will experience a significant increase in the volume of the traumatic intraparenchymal lesion.

Overall, several factors have been recognized as having an association with TICH growth and subsequent neurological deterio-

ration, such as trauma severity, advanced age, multiple lesions, radiological signs (e.g., midline deviation or cisternal compression), and coagulopathy.

Some studies^{3,12–14} have attempted to determine the association of various factors with TICH growth. However, the main limitation of these studies was a small sample size; therefore, the conclusions cannot be generalized.

The primary objective of this study was to identify a set of factors associated with TICH progression in a large cohort of patients who have sustained severe or moderate TBI.

Methods

Inclusion and exclusion criteria

We retrospectively analyzed the records of 1970 adult patients >15 years of age who were admitted consecutively after sustaining a closed (non-missile) severe TBI, which was defined as a score of ≤8 points on the Glasgow Coma Scale (GCS) after nonsurgical resuscitation within the first 48 h after trauma, between January 1987 and November 2013 at University Hospital 12 de Octubre.

Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Portions of this work were presented in abstract form as proceedings at the XIX Congress of the Spanish Society of Neurological Surgery, Cádiz, Spain, May 15, 2014.

En el estudio I determinamos los factores de riesgo asociados con la progresión hemorrágica de los HICT a través de un análisis retrospectivo de los registros de 1970 admitidos con TCE grave (GCS 3 – 8) entre enero 1987 y noviembre de 2013. A partir de 2007, se incluyeron también los pacientes con TCE moderado (GCS 9–12).

950 pacientes presentaron uno o más HICT en el TC inicial o de control. De estos pacientes, 168 fueron excluidos debido a la falta de TC de control, fallecimiento o evacuación quirúrgica de la contusión. Por lo tanto, 782 pacientes cumplieron con los criterios de selección en base a los cuales realizamos el análisis estadístico.

Las características epidemiológicas y clínicas se muestran en la tabla 1. Un total de 621 (79%) de los pacientes eran hombres y 161 (21%) eran mujeres. La edad media fue de 41 años, con un rango de 15 a 84 años. La media del tiempo entre el trauma y el ingreso fue de 2,8 h; la media fue de 2,6 h en el grupo de PH y 3,2 h en el grupo que no exhibió progresión. Estos valores no fueron significativamente diferentes entre los grupos. El principal mecanismo de trauma fueron los accidentes de tráfico (498 [64%] pacientes), seguidas de caídas (233 [30%] pacientes) e impacto y otros mecanismos (51 [6%] pacientes).

TABLA 1: Variables epidemiológicas, clínicas, laboratorio y radiológicas
Edad: como variable continua
Sexo
Mecanismo del trauma:
<ul style="list-style-type: none"> - Accidentes de tráfico: los accidente de vehículos motorizados (2 y 4 ruedas) los accidentes que involucran peatones fueron incluidos. - Caídas: desde propia altura y precipitaciones.

<p>- Impacto y otros: impactos directos de un objeto en movimiento hacia el cráneo, aplastamiento y otros mecanismos indeterminados.</p>
<p>GCS: mejor respuesta motora al momento de la administración después de resucitación no quirúrgica.</p>
<p>Hipoxia: definida como $pO_2 \leq 60$ mmHg o $sO_2 \leq 90\%$</p>
<p>Shock: definido como presión sanguínea sistólica (PSS) ≤ 90 mmHg o parada cardiorespiratoria (PCR)</p>
<p>Evolución: de acuerdo a la clasificación de Glasgow Outcome Scale (GOS). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses. Se clasificaron en dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorable (GOS 4 – 5) - Desfavorable (GOS 1 – 3)
<p>Variables de laboratorio: Actividad de protrombina, hemoglobina, hematocrito, tiempo parcial de tromboplastina activada, plaquetas, todas ellas como variables continuas.</p>
<p>Variables radiológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de Marshall del TC - Lesiones asociadas: HSA, HIV, fractura - Tipo de lesión masa: HED, HSDA, HICT - Cisternas basales: normales o anormales (comprimidas o ausentes) - DLM: ≤ 5 mm versus > 5 mm

Las puntuaciones motoras de ingreso mostraron la siguiente distribución: M1: 51 (8%) pacientes, M2: 68 (11%), M3: 84 (14%), M4: 123 (20%), M5: 192 (32%) y M6: 86 (14%).

En 178 (23%) pacientes, la puntuación motora no fue valorable, principalmente debido a los efectos de sedación.

La media del tiempo entre el trauma y el primer TC fue 2,9 h. Según la clasificación de Marshall⁷³, 345 (44%) pacientes correspondieron al tipo II, 143 (18%) pacientes correspondieron al tipo III, 22 (3%) pacientes correspondieron a tipo IV y 272 (34%) pacientes corresponden a los tipos V – VI. Observamos la presencia de HSA en 611 (78%) pacientes, HIV en 232 (30%) pacientes, y fractura de cráneo en 507 (65%) pacientes.

Una DLM > 5 mm estuvo presente en 172 (22%) pacientes. La compresión cisternal se observó en 397 (51%) pacientes. Los HICT fueron el único tipo de lesión masa en 258 pacientes (33%). También observamos la presencia de hematoma epidural en 153 (20%) y HSDA en 389 (50%) pacientes. Con respecto al número y ubicación de los HICT, 368 (57%) pacientes presentaron un HICT focal, 68 (10%) mostraron HICT múltiples unilaterales y 213 (33%) mostraron múltiples HICT bilaterales. El volumen medio del HICT en el TC inicial fue 7,29 cc; en el TC de control, fue de 18,18 cc. Clasificando el volumen inicial de HICT en grupos, observamos que 412 (52.7%) pacientes presentaron un volumen de <5 cc, 229 (29,3%) pacientes presentaron un volumen de 6 a 10 cc, 74 (9,5%) pacientes presentaron un volumen de 11–15 cc, 33 (4.2%) pacientes presentaron un volumen de 16–20 cc, 13 (1,7%) pacientes presentaron un volumen de 26 a 30 cc, 5 (0,6%) pacientes presentaron un volumen de 31 a 35 cc, y 9 pacientes (1,2%) presentaron un volumen > 35 cc. Se observó PH del HICT en 497/782 (64%) pacientes. El aumento medio en volumen fue de 10,9 cc. En 228 (46%) casos, hubo un aumento de <10 cc, un aumento de 11-20 cc ocurrió en 130 (26%) casos, un aumento de 21-30 cc ocurrió en 66 (13%) casos, y 73 (15%) pacientes presentaron un incremento > 30 cc. En 285/782 (36%) pacientes, el volumen del HICT se mantuvo estable o disminuyó TC control.

La evolución a los 6 meses de seguimiento fue favorable en 285 (36%) pacientes y desfavorable en 474 (64%) pacientes. Encontramos una correlación significativa entre la progresión hemorrágica y una evolución desfavorable (OR 3,6; $p < 0,001$). También se encontró una correlación significativa entre la presencia de HICT múltiples y una evolución desfavorable (OR 1,59; $p < 0,01$). Respecto al volumen inicial del HICT, observamos que los pacientes con un volumen HICT > 15 cc en el primer TC tuvieron un peor resultado (OR 1,67; $p < 0,05$). El cambio absoluto de volumen del HICT mostró una correlación significativa con la evolución: los pacientes con evolución favorable tuvieron un crecimiento promedio del HICT de 5,36 cc, mientras que el grupo de pacientes con evolución desfavorable mostró una media de crecimiento de 14,82 cc. Esta relación fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Factores asociados a la progresión.

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis univariable de la correlación entre PH de los HICT y las variables clínicas y radiológicas. De todas las variables analizadas, las que mostraron una asociación estadísticamente significativa con el crecimiento de los HICT fueron: mayor edad (media 37,67 versus 42,95 años para los grupos sin crecimiento y crecimiento, respectivamente; OR 1,01; $p < 0,001$), caída como el mecanismo del trauma (OR 1,72; $p = 0,001$), hipoxia (OR 1,56; $p = 0,02$), shock (OR 1,62; $p = 0,004$), compresión cisternal (OR 1,95; $p < 0,001$), DLM > 5 mm (OR 1,44; $p = 0,05$), HSDA (OR 1,36; $p = 0,03$), múltiples HICT (OR 1,56; $p = 0,007$), y un volumen inicial de < 5 cc (OR 2,42; $p < 0,001$). La media del tiempo entre el trauma y el primer TC craneal fue significativamente menor en el grupo de pacientes que presentaron PH: 2,71 versus 3,43 horas (OR 0,96; $p = 0,026$). Aquellos paciente que se sometieron a una craniectomía descompresiva también presentaron un mayor riesgo de progresión (OR 2,18; $p < 0,001$).

TABLA 2. ANÁLISIS UNIVARIABLE

Variable	n	No Progresión	Progresión	p	OR	R2
Edad	Media=40,98 ± 18,2 Mediana= 37	m= 37,67 ± 17	m= 42,95 ± 18	<0,001	1,01 (1,008-1,025)	0,027
Sexo				0,85		
Hombre	n= 621 (79,4 %)	n = 233 (38 %)	n= 388 (62 %)			
Mujer	n= 161 (20,6 %)	n = 59 (37 %)	n= 102 (63 %)			
Mecanismo del trauma						
Tráfico	n= 498 (63,7 %)	n = 200 (40 %)	n = 298 (60 %)	0,032	0,71 (0,52 – 0,97)	
Caídas	n= 233 (29,8 %)	n = 67 (29 %)	n = 166 (71 %)	0,001	1,72 (1,23 – 2,39)	0,019
Impacto y otros	n= 51 (6,5 %)	n = 25 (49 %)	n = 26 (51 %)	0,09		
GCS Motor - admisión						
Baja (M1-M2-M3)	n= 203 (25,9 %)	n= 63 (31 %)	n= 140 (69 %)			
Alta (M4-M5-M6)	n= 401 (51,3 %)	n= 155 (39 %)	n= 246 (61 %)			
Compresión cisternal	n= 397 (51 %)	n= 118 (30 %)	n= 279 (70 %)	<0,001	1,95 (1,45 – 2,61)	0,035
DLM > 5 mm	n= 172 (22 %)	n= 53 (31 %)	n= 119 (69 %)	0,05	1,44 (1,07 – 2,07)	0,007
HICT múltiples	n= 281 (36 %)	n= 109 (39 %)	n= 172 (61 %)	0,007	1,56 (1,13 – 2,13)	0,016
Shock	n= 236 (30,2 %)	n= 70 (30 %)	n= 166 (70 %)	0,004	1,62 (1,17 – 2,25)	0,015
Hipoxia	n= 157 (20,1 %)	n= 46 (29 %)	n= 111 (71 %)	0,021	1,56 (1,07 – 2,28)	0,01
HED	n= 153 (19,6 %)	n= 66 (43 %)	n= 87 (57 %)	0,11		
HIV	n= 232 (30 %)	n= 38 (11 %)	n= 144 (62 %)	0,87		
HSAt	n= 611 (78,1 %)	n= 226 (37 %)	n= 385 (63 %)	0,72		
HSDA	n= 389 (49,7 %)	n= 131 (34 %)	n= 258 (66 %)	0,038	1,36 (1,02 – 1,82)	0,008
Fractura	n= 507 (64,8 %)	n= 186 (37 %)	n= 321 (63 %)	0,65		
Hemoglobina	Media = 11,8 ± 2,7	m= 12,08 ± 2,8	m= 11,73 ± 2,7	0,246		
Hematocrito	Media = 35,8 ± 8,1	m= 36,40 ± 8,2	m= 35,56 ± 8,1	0,355		
tTTPA	Media = 38,4 ± 1,1	m= 39,20 ± 2,4	m= 38,04 ± 2,3	0,63		
Plaquetas (x 10³)	Media= 185,4 ± 4,2	m= 195,05 ± 8,5	m= 180,22 ± 8,4	0,093		
Tiempo entre TCE y TC inicial (horas)	Media= 2,98 ± 4,3 Mediana= 2	m= 3,43 ± 5,38	m= 2,71 ± 3,65	0,026	0,96 (0,93-0,99)	0,008
Volumen inicial (cc)	Media= 7,29 ± 0,27 Mediana= 5	n= 9,14 ± 8,07	n= 6,18 ± 6,99	<0,001	0,94 (0,92-0,96)	0,048

Craniectomía	n= 213 (27,2 %)	n= 53 (25 %)	n= 160 (75 %)	<0,001	2,18 (1,53 – 3,11)	0,035
Volumen inicial < 5 cc	n= 412 (52,7 %)	n=114 (28 %)	n= 298 (72 %)	<0,001	2,42 (1,8 – 3,2)	0,06
GOSE				<0,001	3,36 (2,4 – 4,5)	0,105
Favorable	n= 285 (35 %)	n= 155 (55 %)	n= 130 (45 %)			
Desfavorable	n= 474 (65 %)	n= 124 (26 %)	n= 350 (74 %)			

Las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la progresión de los HICT se utilizaron en el análisis multivariable (Tabla 3). Factores independientemente asociados al crecimiento de los HICT obtenidos a través de la regresión logística fueron: un volumen inicial de <5 cc, compresión cisternal, craniectomía descompresiva, mayor edad, caídas, múltiples HICT e hipoxia.

TABLA 3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE				
Variable	p	OR	95 % CI	
			Min	Max
HICT volumen inicial < 5 cc	0,001	1,780	1,258	2,519
Compresión cisternal	<0,001	2,18	1,47	3,23
Craniectomía descompresiva	<0,001	2,639	1,775	3,923
Edad	< 0,001	1,022	1,012	1,032
Caídas	0,021	1,557	1,068	2,271
Múltiples HICT	0,017	1,522	1,077	2,150
Hipoxia	0,015	1,691	1,105	2,586

El modelo final mostró una capacidad predictiva del 14% (R^2 Nagelkerke), con un área bajo la curva COR del 71% y un buen valor de calibración (prueba de bondad de ajuste $p = 0,103$). En la Figura 4, presentamos un nomograma como representación gráfica de la aplicación clínica del modelo.

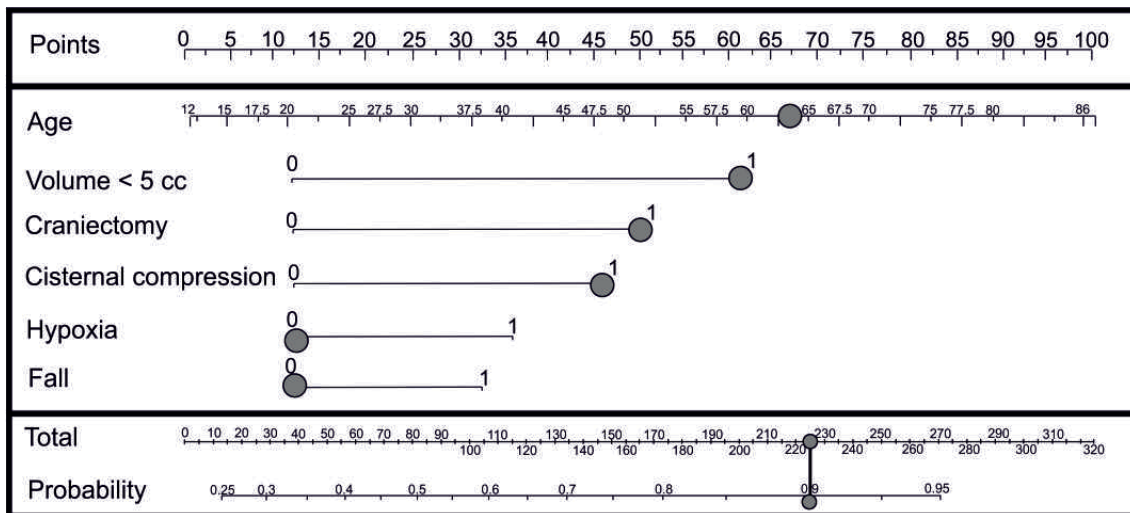


Figura 4. Nomograma. En este ejemplo consta un paciente de 63 años de edad (68 puntos), con un HICT de volumen inicial <5 cc (64 puntos) que se sometió a una craneotomía descompresiva (49 puntos). La tomografía computarizada inicial mostró compresión cisternal (43 puntos), lo que resultó en una puntuación total de 224, que corresponde a una probabilidad de progresión hemorrágica de aproximadamente 0.93.

**ESTUDIO II: HEMATOMAS
INTRACEREBRALES TRAUMÁTICOS POR
CONTRAGOLPE: UN ESTUDIO
GEOMÉTRICO DEL SITIO DE IMPACTO Y
SU ASOCIACIÓN CON LA PROGRESIÓN
HEMORRÁGICA**

Contrecoup Traumatic Intracerebral Hemorrhage: A Geometric Study of the Impact Site and Association with Hemorrhagic Progression

Santiago Cepeda, Pedro A. Gómez, Ana María Castaño-León, Pablo M. Munariz,
Igor Paredes, and Alfonso Lagares

Abstract

Traumatic intracerebral hemorrhage (TICH) represents 13–48% of the lesions after a traumatic brain injury (TBI). The frequency of TICH-hemorrhagic progression (TICH-HP) is estimated to be approximately 38–63%. The relationship between the impact site and TICH location has been described in many autopsy-based series. This association, however, has not been consistently demonstrated since the introduction of computed tomography (CT) for studying TBI. This study aimed to determine the association between the impact site and TICH location in patients with moderate and severe TBI. We also analyzed the associations between the TICH location, the impact site, the production mechanism (coup or contrecoup), and hemorrhagic progression. We retrospectively analyzed the records of 408 patients after a moderate or severe TBI between January 2010 and November 2014. We identified 177 patients with a total of 369 TICHs. We found a statistically significant association between frontal TICHs and impact sites located on the anterior area of the head (OR 5.8, $p < 0.001$). The temporal TICH location was significantly associated with impact sites located on the posterior head area (OR 4.9, $p < 0.001$). Anterior and lateral TICHs were associated with impact sites located at less than 90 degrees (coup) (OR 1.64, $p = 0.03$) and more than 90 degrees (contrecoup), respectively. Factors independently associated with TICH-HP obtained through logistic regression included an initial volume of < 1 cc, cisternal compression, falls, acute subdural hematoma, multiple TICHs, and contrecoup TICHs. We demonstrated a significant association between the TICH location and impact site. The contrecoup represents a risk factor independently associated with hemorrhagic progression.

Key words: contrecoup; contusion; intracerebral hematoma; TICH; traumatic brain injury

Introduction

TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE (TICH) represents approximately 13–48% of lesions after a traumatic brain injury (TBI).^{1–3} The frequency of TICH-hemorrhagic progression (TICH-HP) is estimated to be approximately 38–63%, according to previously published series.^{3–10} This potential risk of progression determines a worse outcome for the patients.^{9,11,12}

The contrecoup phenomenon has been a matter of discussion for many decades. Several theories explaining the mechanism of production of TICH have been postulated.^{13–17} The relationship between the site of impact and TICH location has been widely described in autopsy-based series. This association, however, has not been consistently demonstrated since the introduction of computed tomography (CT) in the study of TBI. Only a few studies in the literature are based on CT scans to study the frequency of contrecoup TICH.^{18,19}

The primary objective of our study was to determine the association between the impact site and TICH location in patients with

moderate and severe TBI. At the same time, the frequency and location of the contrecoup TICH were determined.

As a secondary objective, we analyzed the associations between TICH location, the impact site, the mechanism of production (coup or contrecoup), and TICH-HP.

Methods

Inclusion and exclusion criteria

We retrospectively analyzed the records of 408 patients older than 15 years of age who were consecutively admitted after having a closed (nonmissile) moderate or severe TBI, which was defined as a score of 3 to 13 points on the Glasgow Coma Scale (GCS) after nonsurgical resuscitation within the first 48 h after trauma, between January 2010 and November 2014 at University Hospital 12 de Octubre, Madrid.

For the analysis of the impact site and TICH location, the inclusion criterion was to exhibit one or more TICH on the initial or

¹Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

En el estudio II describimos la relación geométrica entre el sitio de impacto y la aparición de las contusiones cerebrales. Analizamos además la relación entre el contragolpe y la progresión de los HICT. Para cumplir tales objetivos se analizaron retrospectivamente los registros de 408 pacientes admitidos tras sufrir un TCE cerrado moderado o grave (GCS 3 – 12), entre Enero 2010 y noviembre 2014.

Se identificaron 177 pacientes con un total de 369 HICT. El sitio de impacto no pudo ser determinado en 19 casos. El análisis geométrico se realizó en base a un total de 350 HICT individuales. Para determinar la progresión hemorrágica, se excluyeron 16 pacientes debido a la falta de un TC de control, fallecimiento o evacuación de la contusión. Por lo tanto, 161 pacientes con 343 HICT cumplieron los criterios de selección. El análisis estadístico se realizó en base a contusiones individuales.

De los 343 pacientes con HICT, 292 (85,1%) eran hombres y 51 (14,9%) eran mujeres. La edad media fue de 48,6 años, con un rango de 15 a 87 años. La media del tiempo entre el trauma y el ingreso fue de 1,63 h; la media del tiempo del grupo que mostró PH fue de 1,5 h y 1,75 h en el grupo que no experimentó progresión. Estas diferencias no fueron significativas entre los grupos.

El principal mecanismo lesional fueron las caídas (182 [53,1%] pacientes), seguido de los accidentes de tráfico (126 [36,7%] pacientes), e impacto y otros mecanismos (35 [10,2%] pacientes). Según la puntuación del GCS al ingreso, los casos fueron descritos como moderados en 87 (27,5%) pacientes y graves en 229 (72,5%) pacientes.

La media del tiempo entre el trauma y el primer TC fue de 2,23 h, y el tiempo medio entre el traumatismo y el TC de control fue 16,74 h. El tiempo medio entre el trauma y el primer TC fue de 2,27 h en el grupo que mostró progresión y 2,09 h en el grupo que no presentó PH. Estos valores no fueron significativamente diferentes entre grupos.

Las puntuaciones motoras al ingreso se distribuyeron de la siguiente manera: baja 28 (8,2%), medio: 12 (3,5%) y alto 113 (33%). El puntaje motor de la GCS no fue valorable en 189 casos (55,3%), principalmente debido a los efectos de la sedación.

Según la clasificación de Marshall, 5 (1,5%) casos correspondieron al tipo II, 224 (65,3%) casos correspondieron al tipo III, 16 (5%) correspondieron al tipo IV, y 97 (28,3%) casos correspondieron a los tipos V – VI. Observamos la presencia de HSA_t en 324 (94,5%) casos, IVH en 147 (42,9%) pacientes, y fractura de cráneo en 221 (64,4%) pacientes. Un MLS superior a 5 mm estuvo presente en 48 (14%) casos.

Las cisternas comprimidas o ausentes se visualizaron en 91 (26,5%) casos. También observamos la presencia de HED en 103 (30%) y HSDA en 246 (71,7%) casos. Con respecto al número y ubicación de los HICT, 280 (81,6%) casos mostraron múltiples HICT.

Los volúmenes medios de los HICT en el TC inicial y de control fueron 1,9 y 6,23 cc, respectivamente. Tras clasificar el volumen inicial de los HICT en grupos, 309 casos (90%) presentaron un volumen menor de 5 cc; 19 casos (5,5%) presentaron un volumen de 6 a 10 cc; 8 (2,3) casos presentaron un volumen de 11-15 cc; 4 casos (1,2%) presentaron un volumen de 16-20 cc; y 3 (0,9%) pacientes presentaron un volumen de más de 20 cc. Se observó progresión hemorrágica en 226/343 (65,9%) casos. El aumento medio en volumen fue de 4,5 cc. En 154 (68,1%) casos, hubo un incremento de menos de 5 cc; un aumento de 6-10 cc ocurrió en 32 (14,2%) casos; 11-15 cc en 16 (7,1%) casos; 16- 20 cc en 4 (1,8%) casos; 21 a 25 cc en 8 (3,5%) casos; 26-30 cc en 2 (0,9%) casos, y > 30 cc en 10 (4,4%) casos.

La evolución a los 6 meses de seguimiento fue favorable en 162 (48,2%) casos y desfavorable en 174 (51,8%) casos. Encontramos una asociación significativa entre la progresión hemorrágica y la evolución de los pacientes. La evolución fue desfavorable

en 140 (80,5%) casos en el grupo de PH y en 34 (19,5%) casos en el grupo que no mostró progresión (OR 2,62; $p < 0,001$).

El cambio en el volumen de los HICT mostró una asociación significativa con la evolución; pacientes con evolución favorable tuvieron un crecimiento medio del HICT de 3,21 cc, mientras que el grupo de pacientes con evolución desfavorable mostraron un crecimiento medio de 5,97 cc. Esta relación fue estadísticamente significativa ($p < 0,02$).

Relación entre el sitio de impacto y la localización del HICT

En 19/369 (5,15%) casos, el sitio de impacto no se pudo determinar debido a la falta de signos radiológicos de TCE, áreas de inflamación del cuero cabelludo, evidencia de más de un sitio de impacto (lesión de rebote), o impacto localizado en el vértex craneal. Las localizaciones, los sitios de impacto y sus asociaciones se resumen en Tabla 4.

TABLA 4. Relación geométrica entre el sitio de impacto y localización del HICT.

Localización del HICT	Sitio de impacto			Total
	Frontal (0-60; 301-360°)	Temporal (61-135; 226-300°)	Posterior (136-225°)	
Frontal (0-60; 301-360°)	108 (62.8%) $p < 0.001$ OR 5.8 (3.6 – 9.3)	17 (9.9%)	47 (27.3%)	172 (49.1%)
Temporal (61-135; 226-300°)	32 (20.3%)	23 (14.6%)	103 (65.2%) $p < 0.001$ OR 4.9 (3.1 – 7.7)	158 (45.1%)
Posterior (136-225°)	8 (40%)	6 (30%)	6 (30%)	20 (5.7%)
Total	148 (42.3%)	46 (13.1%)	156 (44.6%)	350

Realizamos una evaluación de la concordancia interobservador del método utilizado para determinar el sitio de impacto. Para las medidas angulares, el ICC fue de 0,6; IC 95% (0,32–0,78), $p < 0,001$. Para el sistema de clasificación del sitio de impacto en 25 grupos, el kappa ponderado fue de 0,68; IC 95% (0,21–1), $p = 0,002$, y el ICC fue de 0,74; IC 95% (0,53–0,86), $p < 0,001$. Para el sistema de clasificación del impacto del sitio en cinco grupos, el kappa ponderado fue de 0,97; IC 95% (0,93–1), $p < 0,001$. La clasificación del sitio de impacto en cinco grupos (incluida la categoría indeterminada) se utilizó para el análisis estadístico. Como se señaló anteriormente, la ubicación del HICT se registró de acuerdo con dos sistemas de clasificación: grupos anatómicos y geométricos. Se analizó la asociación entre estos sistemas de clasificación. Los HICT frontales se asociaron con la localización anterior grupo (0–60 grados; 301–360 grados), los HICT temporales se asociaron con el grupo de ubicación lateral (61–135 grados; 226–300 grados) y los HICT parietales, occipitales y cerebelosos se correlacionaron con el grupo de localización posterior (136–225 grados). Figura 5.

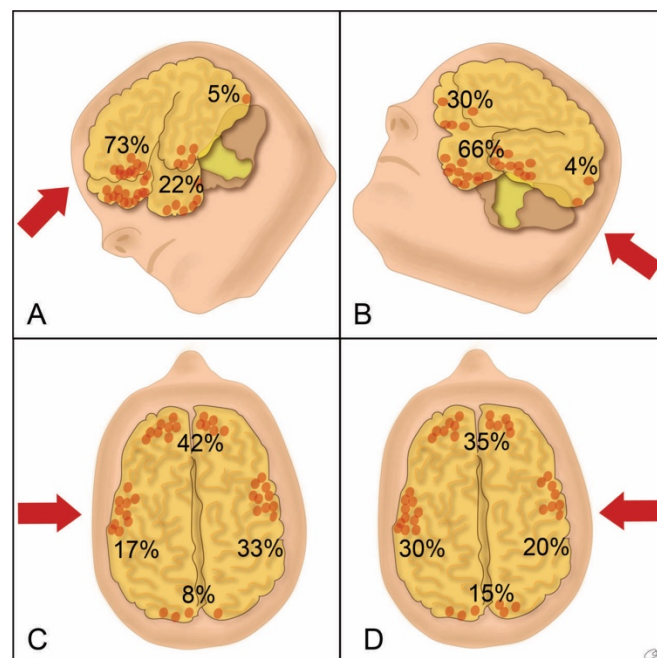


Figura 5. Representación esquemática de la distribución de los HICT (puntos rojos) según el sitio de impacto (flechas roja). (A) impacto frontal; (B) impacto posterior; (C) impactos laterales izquierdos; (D) impactos laterales derechos.

Cada HICT clasificado geométricamente se corresponde por lo tanto con el grupo anatómico en todos los casos. Así, la clasificación geométrica parece el sistema capaz de caracterizar perfectamente la localización anatómica o lobar de los HICT.

Las asociaciones entre los dos sistemas de clasificación fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En base a estos resultados, decidimos aplicar el sistema de clasificación geométrica para el análisis del sitio de impacto, la localización del HICT y su asociación con la PH. La ubicación del HICT tuvo la siguiente distribución: (a) anterior o frontal: 172 (49,1%) de los casos; (b) lateral o temporal: 156 (44,6%), y (c) posterior: 22 (6,3%). Figura 6.

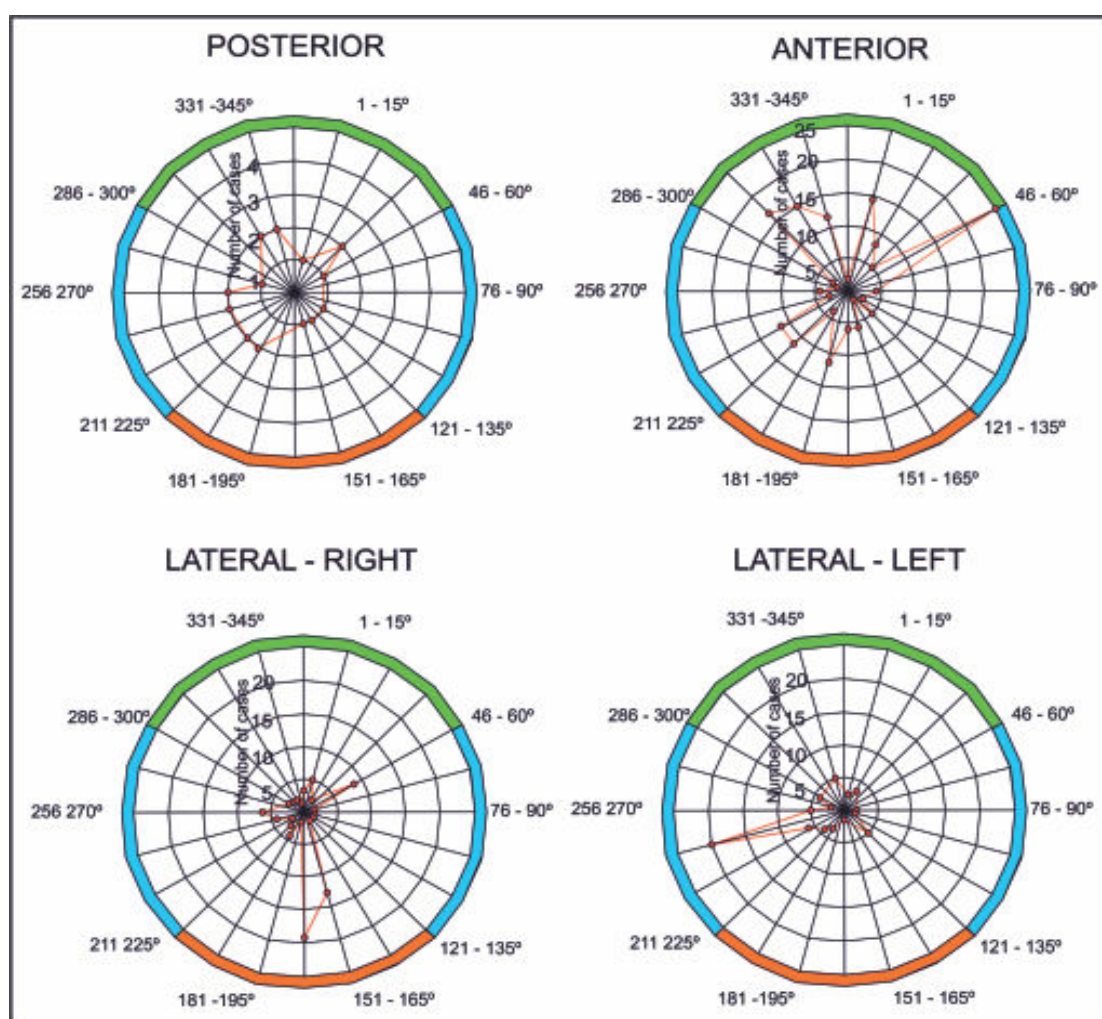


Figura 6. Representación esquemática del sistema de clasificación geométrica de los sitios de impacto y la localización de los HICT. Posterior (naranja), laterales (azul) y anteriores (verde). En cada uno de los esquemas están representados en puntos rojos los HICT y su correspondiente impacto medido en grados y clasificado en los grupos antes mencionados.

La ubicación de los sitios de impacto tuvo la siguiente distribución: (a) anterior o frontal: 148 (42,3%) de los casos; (b) lateral o temporal: 46 (13,1%), y (c) posterior: 156 (44,6%) (figura 5). Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los HICT frontales y sitios de impacto ubicados en el área anterior de la cabeza (OR 5,8; $p < 0,001$). La localización temporal de los HICT se asoció significativamente con sitios de impacto ubicados en la zona posterior de la cabeza (OR 4,9; $p < 0,001$). El análisis de la asociación entre la ubicación de los HICT y la variable contragolpe se resume en la tabla 5. De acuerdo con nuestros resultados, los HICT frontales se asociaron con sitios de impacto ubicados a menos de 90 grados (golpe) (OR 1,64; $p = 0,03$).

TABLA 5. Asociación entre la localización del HICT y el mecanismo de golpe/contragolpe.

Localización del HICT	n	HICT por golpe (0-90; 271-360°)	HICT por contragolpe (91-270°)	p	OR
Frontal (0-60; 301-360°)	172 (49.1%)	125 (72.7%)	47 (27.3%)	0.03	1.64 (1.04 – 2.58)
Temporal (61-135; 226-300°)	158 (45.1%)	93 (58.1%)	65 (41.1%)	0.003	1.98 (1.26 – 3.11)
Posterior (136-225°)	20 (5.7%)	17 (85%)	3 (15%)	0.08	

Los HICT posteriores mostraron una fuerte asociación con los sitios de impacto ubicado a menos de 90 grados (golpe), pero esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p = 0,08$). Los HICT laterales se asociaron con sitios de impacto ubicados a más de 90 grados (contragolpe) (OR 1,98; $p = 0,003$).

La tabla 6 muestra los resultados del análisis univariable entre las distintas variables de estudio y la progresión hemorrágica.

TABLA 6. PROGRESIÓN HEMORRÁGICA. ANÁLISIS UNIVARIABLE						
Variable	N	Progresión	NO Progresión	p	OR	R2
Edad	media=48.6 ±	m=48.6 ± 16.98	m=44.94 ± 17.19	0.072		
Sexo				0.7		
Hombre	292 (85.1%)	208 (71.2%)	84 (28.8%)			
Mujer	51 (14.9%)	35 (68.6%)	16 (31.4%)			
Mecanismo de trauma						
Tráfico	126(36.7%)	82 (65.1%)	44 (34.9%)	0.07		
Caídas	182 (53.1%)	142 (78%)	40 (22%)	0.001	2.25 (1.4 – 3.63)	0.047
Impacto y otros	35 (10.2%)	19 (54.3%)	16 (45.7%)	0.023	0.44 (0.21 – 0.9)	
GCS admisión				0.82		
Moderado (9-12)	87 (27.5%)	63 (72.4%)	24 (27.6%)			
Grave (3-8)	229 (72.5%)	163 (71.2%)	66 (28.8%)			
GCS motor				0.2		
Bajo (M1-M2)	28 (8.2%)	21 (75%)	7 (25%)			
Medio (M3-M4)	12 (3.5%)	3 (25%)	9 (75%)			
Alto (M5-M6)	113 (33%)	83 (73.5%)	30 (26.5%)			
NO valorable	189 (55.3%)	136 (72%)	53 (28%)			
Tiempo TCE- 1°TC	Media=2.23 ± 2.39	m=2.27 ± 2.62	m=2.09 ± 2	0.54		
Shock	68 (19.8%)	47 (69.1%)	21 (30.9%)	0.72		
Hipoxia	53 (15.5%)	33 (62.3%)	20 (37.7%)	0.13		
Actividad protrombina	media=81.09 ± 22.74 mediana=85	m=82.12 ± 21.66	m=83.32 ± 20.66	0.63		
Tiempo protrombina	media=14.92 ± 10.69 mediana=12.1	m=13.94 ± 8.33	m= 14.21 ± 11.27	0.82		
INR	meadia=1.34 ± 0.89 mediana=1.11	m= 1.26 ± 0.69	m=1.3 ± 0.95	0.7		
tTTPa	meadia=29.53 ± 7.33 mediana=29.2	m=28.99 ± 5.95	m= 28.44 ± 6.67	0.45		
Fibrinogeno	meadia=258.4 ± 135.8 mediana=243	m= 266.8 ± 132.28	m=254.27 ± 142.61	0.44		

Plaquetas (x103)	media=181.7 ± 67.4 mediana=183	m= 180.73+- 67.21	m=184.94 ± 70.55	0.6		
Marshall 1° TC				0.13		
Tipo II	5 (1.5%)	5 (100%)	0			
Tipo III	224 (65.3%)	151 (67.4%)	73 (32.6%)			
Tipo IV	16 (5%)	12 (70.6%)	5 (29.4%)			
Tipo V	69 (20.1%)	56 (81.2%)	13 (18.8%)			
Tipo VI	28 (8.2%)	19 (7.8%)	9 (32.1%)			
Compresión cisternal	91 (26.5%)	74 (81.3%)	17 (18.7%)	0.01	2.13 (1.18 – 3.85)	0.029
DLM>5 mm	48 (14%)	40 (83.3%)	8 (16.7%)	0.04	2.26 (1.02 – 5.03)	0.019
Swelling	124 (36.7%)	95 (76.6%)	29 (23.4%)	0.08		
HED	103 (30%)	77 (74.8%)	26 (25.2%)	0.29		
HSDA	246 (71.7%)	187 (76%)	59 (24%)	0.001	2.32 (1.41 – 3.81)	0.04
HIV	147 (42.9%)	99 (67.3%)	48 (32.7%)	0.21		
HSat	324 (94.5%)	227 (70.1%)	97 (29.9%)	0.18		
HICT múltiples	280 (81.6%)	208 (74.3%)	72 (25.7%)	0.003	2.31 (1.31 – 4.06)	0.034
Patrón HICT				0.14		
Sólido	254 (74.1%)	172 (67.7%)	82 (32.3%)			
Coalescente	73 (21.3%)	55 (75.3%)	18 (24.7%)			
Sal y pimienta	16 (4.6%)	16 (100%)	0			
Localización HICT				0.61		
Frontal	173 (50.4%)	119 (68.8%)	54 (31.2%)			
Temporal	151 (44%)	111 (73.5%)	40 (26.5%)			
Parietal	9 (2.6%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)			
Occipital	7 (2%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)			
Cerebeloso	3 (0.9%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)			
Localización HICT				0.62		
Frontal (0-60; 301-360)	173 (50.4%)	119 (68.8%)	54 (31.2%)			

Temporal (61-135; 226-300)	151 (43.4%)	111 (73.5%)	40 (26.5%)			
Posterior (136-225)	19 (6.1%)	13 (68.4%)	6 (31.6%)			
Localización impacto				0.11		
Frontal (0-60; 301-360)	142 (43.6%)	57 (62.2%)	38 (38.8%)			
Temporal (61-135; 226-300)	36 (11%)	28 (77.8%)	8 (22.2%)			
Posterior (136-225)	148 (45.4%)	113 (76.4%)	35 (23.6%)			
HICT contragolpe						
Frontal	44 (41.12%)	35 (79.5%)	9 (20.5%)			
Temporal	61 (56.08%)	50 (82%)	11 (18%)	0.037	2.08 (1.03 – 4.19)	0.018
Posterior	3 (2.8%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)			
Volumen inicial < 1cc	217 (63.3%)	162 (74.7%)	55 (25.3%)	0.042	1.63 (1.01 – 2.63)	0.017
Contragolpe	107 (32.8%)	86 (80.4%)	21 (19.6%)	0.02	1.92 (1.1 – 3.35)	0.025
Craniectomía	53 (15.5%)	47 (88.7%)	6 (11.3%)	0.002	3.69 (1.52 – 8.95)	0.045
GOS				<0.00	2.62 (1.6 – 4.2)	0.092
Favorable	162 (48.2%)	99 (61.1%)	63 (38.9%)	1		
Desfavorable	174 (51.8%)	140 (80.5%)	34 (19.5%)			

No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre la localización del HICT con el sitio de impacto y la PH. Sin embargo, se realizó un análisis de subgrupos de los HICT por contragolpe; los HICT laterales eran más propensos a mostrar PH en comparación con los de localización frontal y posterior del subgrupo de contragolpe (OR 2,08; p = 0,037).

De todas las variables analizadas, las que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la PH fueron: caída como el mecanismo del trauma (OR 2,25; p <0,001), compresión cisternal (OR 2,13; p = 0,01), DLM > 5 mm (OR 2,26; p = 0,04), HSDA

(OR 2,32; p = 0,001), múltiples HICT (OR 2,31; p = 0,003), un volumen inicial de <1cc (OR 1,63; p = 0,04) y craniectomía descompresiva (OR 3,69; p = 0,002).

Los HICT por contragolpe se asociaron significativamente con un aumento riesgo de PH (OR 1,92; p = 0,02). También realizamos un análisis univariable para determinar la asociación entre las variables recogidas y el incremento absoluto de volumen medido en cc. Estos resultados se resumen en la Tabla 7. Variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con un aumento de volumen fueron: el sexo femenino (OR 1,02; p = 0,031), bajo puntaje motor en la GCS al ingreso (OR 1,02; p = 0,015), clasificación Marshall del primer TC (OR 1,2; p = 0,03), compresión cisternal (OR 1,04; p <0,001), DLM > 5 mm (OR 1,03; p <0,001), swelling (OR 1,05; p <0,001), HSDA (OR 1,09; p = 0,005), patrón en sal y pimienta del HICT (OR 1,05; p <0,001), HICT laterales (OR 1,03; p = 0,03), y craniectomía descompresiva (OR 1,04; p <0,01).

TABLA 7. Incremento de volumen. Análisis univariable.

Variable	n	Media de incremento de volumen (cc)	p	OR
Sexo			0.031	1.02 (1 – 1.04)
Hombre	292 (85.1%)	4.03 ± 0.44		
Mujer	51 (14.9%)	7.6 ± 3.04		
Mecanismo de trauma			0.47	
Tráfico	126(36.7%)	5.04 ± 1.52		
Caídas	182 (53.1%)	4.81 ± 0.61		
Impacto y otros	35 (10.2%)	3.04 ± 0.92		
GCS admisión			0.72	
Moderado (9-12)	87 (27.5%)	5.17 ± 0.8		
Grave (3-8)	229 (72.5%)	4.66 ± 0.97		
GCS motor			0.015	1.02 (1 – 1.05)
Bajo (M1-M2)	28 (8.2%)	9.93 ± 4.24		
Medio (M3-M4)	12 (3.5%)	4.83 ± 3.98		
Alto (M5-M6)	113 (33%)	5.49 ± 0.89		

No valorable	189 (55.3%)	3.22 ± 0.62		
Shock			0.89	
NO	275 (80.2%)	4.52 ± 0.58		
SI	68 (19.8%)	4.72 ± 1.82		
Hipoxia			0.81	
NO	290 (84.5%)	4.62 ± 0.57		
SI	53 (15.5%)	4.24 ± 2.23		
Marshall 1° TC			0.03	1.02 (1 – 1.04)
Tipo I	5 (1.5%)	1.52 ± 0.59		
Tipo II	224 (65.3%)	3.08 ± 0.56		
Tipo III	16 (5%)	4.38 ± 1.8		
Tipo V	69 (20.1%)	7.68 ± 1.9		
Tipo VI	28 (8.2%)	9.38 ± 2.33		
Compresión cisternal			<0.001	1.04 (1.01 – 1.07)
NO	252 (73.5%)	3.17 ± 0.4		
SI	91 (26.5%)	8.41 ± 1.87		
DLM>5 mm			<0.001	1.03 (1.01 – 1.06)
NO	295 (86%)	3.67 ± 0.5		
SI	48 (14%)	10.02 ± 2.78		
Swelling			<0.001	1.05 (1.01 – 1.08)
NO	214 (63.3%)	2.99 ± 0.42		
SI	124 (36.7%)	7.41 ± 1.42		
HED			0.26	
NO	240 (70%)	4.99 ± 0.79		
SI	103 (30%)	3.56 ± 6.89		
HSDA			0.005	1.09 (1.03 – 1.16)
NO	97 (28.3%)	1.92 ± 0.37		
SI	246 (71.7%)	5.6 ± 0.8		
HIV			0.77	
NO	196 (57.1%)	4.71 ± 0.8		
SI	147 (42.9%)	4.37 ± 0.86		
HSAt			0.62	

NO	19 (5.5%)	5.77 ± 2.05		
SI	324 (94.5%)	4.49 ± 0.61		
HICT múltiples			0.38	
NO	63 (18.4%)	5.65 ± 1.74		
SI	280 (81.6%)	4.32 ± 0.6		
Patrón HICT			<0.001	1.05 (1.01 – 1.08)
Sólido	254 (74.1%)	3.43 ± 0.55		
Coalescente	73 (21.3%)	5.23 ± 0.97		
Sal y pimienta	16 (4.6%)	19.46 ± 7.25		
Localización HICT			0.028	1.03 (1 – 1.05)
Frontal (0-60; 301-360)	173 (50.4%)	3.43 ± 0.47		
Temporal (61-135; 226-300)	149 (43.4%)	6.25 ± 1.22		
Posterior (136-225)	21 (6.1%)	1.93 ± 0.7		
Localización impacto			0.087	
Frontal (0-60;301-360)	142 (43.6%)	3.05 ± 1.12		
Temporal (61-135; 226-300)	36 (11%)	7.78 ± 3.37		
Posterior (136-225)	148 (45.4%)	4.92 ± 0.61		
HICT por contragolpe			0.68	
Frontal	44 (41.12%)	4.3 ± 1.01		
Temporal	60 (56.08%)	5.74 ± 1.22		
Posterior	3 (2.8%)	4.64 ± 4.57		
Contragolpe			0.63	
NO	219 (67.2%)	4.48 ± 0.83		
SI	107 (32.8%)	5.12 ± 0.8		
Craniectomía			<0.001	1.04 (1.01 – 1.07)
NO	278 (81%)	3.55 ± 0.49		
SI	65 (19%)	10.08 ± 2.57		
GOS			0.02	1.07 (1.02 – 1.13)
Favorable	162 (22.6%)	3.21 ± 0.74		
Desfavorable	174 (77.4%)	5.97 ± 0.92		

Las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con progresión hemorrágica se utilizaron en el análisis multivariable (Tabla 8). Factores

independientemente asociados con la PH obtenidos a través de la regresión logística fueron: un volumen inicial de <1cc, compresión cisternal, caídas, HSDA, múltiples HICT y el contragolpe.

TABLA 8. Análisis multivariable				
Variable	p	OR	95% CI	
			Min	Max
Caídas	0.036	1.75	1.03	2.94
HSAD	0.008	2.1	1.21	3.67
HICT múltiples	0.022	2.04	1.1	3.76
Contragolpe	0.046	1.81	1	3.25
Compresión cisternal	0.037	1.96	1.04	3.7
Volumen inicial <1 cc	0.027	1.82	1.07	3.12

**ESTUDIO III: EL EFECTO DE LA
CRANIECTOMÍA DESCOMPRESIVA EN EL
CRECIMIENTO DE LOS HEMATOMAS
INTRACEREBRALES TRAUMÁTICOS. UN
ANÁLISIS BASADO EN EL PROPENSITY
SCORE**

Effect of decompressive craniectomy in the postoperative expansion of traumatic intracerebral hemorrhage: a propensity score–based analysis

Santiago Cepeda, MD,^{1,3} Ana María Castaño-León, MD,^{2,3} Pablo M. Munarriz, MD,^{2,3} Igor Paredes, MD, PhD,^{2,3} Irene Panero, MD,^{2,3} Carla Eiriz, MD,^{2,3} Pedro A. Gómez, MD, PhD,^{2,3} and Alfonso Lagares, MD, PhD^{2,3}

¹Department of Neurosurgery, University Hospital Rio Hortega, Valladolid; ²Department of Neurosurgery, University Hospital 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+12, Madrid; and ³University Complutense, Madrid, Spain

OBJECTIVE Traumatic intracerebral hemorrhage (TICH) represents approximately 13%–48% of the lesions after a traumatic brain injury (TBI), and hemorrhagic progression (HP) occurs in 38%–63% of cases. In previous studies, decompressive craniectomy (DC) has been characterized as a risk factor in the HP of TICH; however, few studies have focused exclusively on this relationship. The object of the present study was to analyze the relationship between DC and the growth of TICH and to reveal any correlation with the size of the craniectomy, degree of cerebral parenchymal herniation (CPH), or volumetric expansion of the TICH.

METHODS The authors retrospectively analyzed the records of 497 adult patients who had been consecutively admitted after suffering a severe or moderate closed TBI. An inclusion criterion was presentation with one or more TICHs on the initial or control CT. Demographic, clinical, radiological, and treatment variables were assessed for associations.

RESULTS Two hundred three patients presenting with 401 individual TICHs met the selection criteria. TICH growth was observed in 281 cases (70.1%). Eighty-two cases (20.4%) underwent craniectomy without TICH evacuation. In the craniectomy group, HP was observed in 71 cases (86.6%); in the noncraniectomy group (319 cases), HP occurred in 210 cases (65.8%). The difference in the incidence of HP between the two groups was statistically significant (OR 3.41, $p < 0.01$). The mean area of the craniectomy was 104.94 ± 27.5 cm², and the mean CPH distance through the craniectomy was 17.85 ± 11.1 mm. The mean increase in the TICH volume was greater in the groups with a craniectomy area > 115 cm² and CPH > 25 mm (16.12 and 14.47 cm³, respectively, $p = 0.01$ and 0.02). After calculating the propensity score (PS), the authors followed three statistical methods—matching, stratification, and inverse probability treatment weighting (IPTW)—thereby obtaining an adequate balance of the covariates. A statistically significant relationship was found between HP and craniectomy (OR 2.77, $p = 0.004$). This correlation was confirmed with the three methodologies based on the PS with odds greater than 2.

CONCLUSIONS DC is a risk factor for the growth of TICH, and there is also an association between the size of the DC and the magnitude of the volume increase in the TICH.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2019.2.JNS182025>

KEYWORDS contusion; traumatic intracerebral hematoma; decompressive craniectomy; hemorrhagic progression; traumatic brain injury; trauma

It is estimated that traumatic intracerebral hemorrhage (TICH) occurs with a frequency of about 13%–48% among patients after suffering a traumatic brain injury (TBI).^{6,7,9} The growth of these lesions is a phenomenon that occurs frequently, and several studies have analyzed the

factors related to their hemorrhagic progression (HP).^{1,9–11, 21,22,42,44} The importance of the study of TICH is based on the fact that the growth of contusions directly influences the therapeutic management and outcome of patients who have suffered a TBI.^{6,21,22}

ABBREVIATIONS aPTT = activated partial thromboplastin time; ASDH = acute subdural hematoma; DC = decompressive craniectomy; GCS = Glasgow Coma Scale; GEE = generalized estimating equation; HP = hemorrhagic progression; IPTW = inverse probability treatment weighting; PA = prothrombin activity; PS = propensity score; SMD = standardized mean differences; TBI = traumatic brain injury; TICH = traumatic intracerebral hemorrhage.

SUBMITTED July 17, 2018. **ACCEPTED** February 4, 2019.

INCLUDE WHEN CITING Published online April 26, 2019; DOI: 10.3171/2019.2.JNS182025.

©AANS 2019, except where prohibited by US copyright law

J Neurosurg April 26, 2019 1

En el estudio III determinamos la relación entre la craniectomía descompresiva y la progresión hemorrágica de los HICT utilizando el Propensity Score como herramienta estadística. Para tal objetivo analizamos retrospectivamente los registros de 497 pacientes adultos admitidos consecutivamente después de sufrir un TCE cerrado moderado o grave (3 - 12), entre Enero de 2010 y diciembre de 2015.

Identificamos 247 casos con contusiones cerebrales. 44 pacientes quedaron excluidos por no tener TC de control, fallecimiento, contusiones evacuadas y craniectomías bilaterales/bifrontales. Así, 203 pacientes que presentaron 401 HICT individuales cumplieron con los criterios de selección. Realizamos un análisis estadístico basado tanto en pacientes como en HICT individuales.

Resultados basados en pacientes

Los resultados del análisis univariable se resumen en la tabla 9. De un total de 203 pacientes, 142 casos correspondieron a hombres y 61 a mujeres. La edad media fue de 46,78 años, con un rango de edades entre 15 y 86 años.

Tabla 9. Análisis univariable				
Características de la muestra basada en pacientes (n= 203)				
Variable	n	HP		P
		NO	YES	
Edad	46.78+/-17.56	46.16	47.06	0.73
Sexo				0.03
Mujer	61 (30.1%)	26 (40.6%)	35 (25.2%)	
Hombre	142 (69.9%)	38 (59.4%)	104 (74.8%)	
Mecanismo de				
trauma	89 (43.8%)	33 (51.6%)	56 (40.3%)	0.13
Accidente de	97 (47.8%)	23 (35.5%)	74 (53.2%)	0.02
tráfico	17 (8.5%)	8 (12.9%)	9 (6.5%)	0.13
Caídas				

Impacto y otros				
Shock				0.76
No	156 (76.8%)	48 (75%)	108 (77.7%)	
Sí	47 (23.2%)	16 (25%)	31 (22.3%)	
Hipoxia				0.63
No	170 (83.7%)	52 (81.2%)	118 (84.9%)	
Sí	33 (16.3%)	12 (18.8%)	21 (15.1%)	
TTPa (RIQ)	28.4 (25.2-30.9)	29.9 (12.3)	29.1 (6.1)	0.3
INR (RIQ)	1.11 (1.02-1.22)	1.22 (0.4)	1.25 (0.6)	0.6
Plaquetas x 10³ (RIQ)	187 (148-234)	191.4 (62.9)	187.4 (68.3)	0.5
ISS (RIQ)	33 (25-38)	35.4	32.6	0.2
GCS admisión				0.4
Moderado	61 (30%)	22 (34.3%)	39 (28.1%)	
Grave	142 (70%)	42 (65.7%)	100 (71.9%)	
Tiempo TCE – 1º TC (RIQ)	1.5 (1.3-2.3)	2.57 (0.58)	2.13 (0.17)	0.5
HICT múltiples				<0.01
No	83 (40.9%)	42 (65.6%)	41 (29.5%)	
SÍ	120 (59.1%)	22 (34.4%)	98 (70.5%)	
Volumen inicial (cc)	m 5.46 cc+/- 7.5	3.73 +/- 6.92	3.88 +/-5.61	0.8
Cisternas basales				0.54
Normales	141 (69.5%)	46 (71.9%)	95 (68.3%)	
Comprimidas	62 (30.5%)	18 (28.1%)	44 (21.7%)	
DLM				0.4
<5 mm	167 (82.3%)	54 (84.4%)	113 (81.3%)	
=> 5 mm	36 (17.7%)	10 (15.6%)	26 (18.7%)	
Swelling				0.8
No	121 (59.6%)	37 (57.8%)	84 (60.4%)	
Sí	82 (40.4%)	27 (42.2%)	55 (39.6%)	
Craniectomía				0.02

No	165 (81.3%)	58 (90.6%)	107 (77%)	
Sí	38 (18.7%)	6 (9.4%)	32 (23%)	
HIV				0.4
No	104 (51.2%)	35 (54.7%)	69 (49.6%)	
Sí	99 (48.8%)	29 (45.3%)	70 (50.45)	
HSAt				0.17
No	11 (5.4%)	6 (9.4%)	5 (3.6%)	
Sí	192 (94.6%)	58 (91.6%)	134 (96.4%)	
HED				0.7
No	144 (70.9%)	46 (71.9%)	98 (70.5%)	
Sí	59 (29.1%)	18 (28.1%)	41 (29.5%)	
HSDA				0.06
No	74 (36.5%)	30 (46.9%)	44 (31.7%)	
Sí	129 (63.5%)	34 (54.1%)	95 (68.3%)	
GOS				0.09
Favorable	113 (55.7%)	41 (64.1%)	72 (51.8%)	
Desfavorable	90 (44.3%)	23 (35.9%)	67 (48.2%)	

De acuerdo la puntuación en la escala de GCS al ingreso, los casos se agruparon en moderados 61 (30%) y graves 142 (70%). En 120 (59,1%) casos, se observó la presencia de HICT múltiples. La media del volumen inicial del HICT fue de 5,46 cc. La PH del HICT se observó en 139 (68,5%) de los casos.

La evolución a los 6 meses de seguimiento fue favorable en 113 (55,7%) de los casos y desfavorable en 90 (44,3%) casos. En los casos en los que el HICT experimentó crecimiento, la evolución fue desfavorable en 67 (48,2%) casos, mientras que en el grupo que no experimentó progresión, el resultado fue desfavorable en 23 (35,9%) casos. Esta relación no alcanzó significación estadística ($p = 0,09$), sin embargo, en los casos en los que el crecimiento fue igual o superior a 10 cc, la evolución fue desfavorable en 32

(65,3%) casos y favorable en 17 (34,7%) casos. Esta relación fue estadísticamente significativa (OR 3,13; IC 1,59–6,15; $p < 0,01$).

De la muestra de pacientes, 38 casos (18,7%) se sometieron a craniectomía sin evacuar la contusión. En este grupo, se observó PH de la contusión en 32 casos (23%), en comparación con el grupo de pacientes no craniectomizados donde se produjo la PH en 107 casos (77%); esta relación fue estadísticamente significativa (OR 2,79; IC 1,10-7,07; $p = 0,02$).

La mediana de tiempo entre el traumatismo y la craniectomía fue de 3 horas (2,3-4,4). Los casos se clasificaron en craniectomías tempranas y tardías (<6 o > 6 horas). 33 (86,8%) casos fueron craniectomías tempranas y 5 (13,2%) casos fueron tardías. No hubo relación con la progresión hemorrágica.

Resultados basados en HICT individuales

Los resultados del análisis univariable se resumen en la tabla 10. Se observó PH del HICT en 281 (70,1%) de los casos. La aparición de una nueva contusión se observó en 41 (10,2%) casos, con un volumen promedio de 7,07 cc. El aumento medio de volumen fue de 4,51 cc. En 251 (62,6%) HICTs, hubo un incremento de menos de 5 cc; un aumento de 6 a 10 cc ocurrió en 39 casos (9,7%); un aumento de 11 a 15 cc ocurrió en 20 (5%); de 16 a 20 cc en 5 (1,2%); de 21 a 25 cc en 8 (2%); de 26 a 30 cc en 3 (0,7%); y se observó un aumento superior a 30 cc en 12 (3%) de los HICT

Tabla 10. Análisis univariable

Características de la muestra basada en HICT individuales (n= 401)				
Variable	n	HP		P
		NO	YES	
Edad	47.32+/- 17.03	45.58	48.07	0.18
Sexo				0.06
Mujeres	93 (23.2%)	35 (29.2%)	58 (20.6%)	

Hombre	308 (76.8%)	85 (70.8%)	223 (79.4%)	
Mecanismo del trauma	152 (37.9%)	51 (42.5%)	101 (35.9%)	0.21
Accidentes de tráfico	210 (52.4%)	52 (43.3%)	158 (56.2%)	0.018
Caidas	39 (9.7%)	17 (14.2%)	22 (7.8%)	0.05
Impacto y otros				
Shock				0.8
No	318 (79.3%)	96 (80%)	222 (79%)	
Sí	83 (20.7%)	24 (20%)	59 (21%)	
Hipoxia				0.18
No	339 (84.5%)	97 (80.8%)	242 (86.1%)	
Sí	62 (15.5%)	23 (19.2%)	39 (13.9%)	
TTPa (RIQ)	28.5 (25.4-31.1)	28.1 (6.6)	28.85 (5.2)	0.14
INR (RIQ)	1.11 (1.03-1.19)	1.10 (0.16)	1.11 (0.18)	0.79
Plaquetas x 10³	184.4 +/- 67.9	185.92	183.88	0.78
ISS (RIQ)	29 (25-38)	33 (18)	29 (13)	1.11
GCS admisión				0.33
Moderado	133 (33.2%)	44 (36.7%)	89 (31.7%)	
Grave	268 (68.8%)	76 (63.3%)	192 (68.3%)	
Tiempo TCE – 1º CT (RIQ)	1.4 (1.2-2.3)	1.5 (1)	1.4 (1.1)	0.16
HICT múltiples				<0.01
No	84 (20.9%)	37 (30.8%)	47 (16.7%)	
Sí	317 (79.1%)	83 (69.2%)	234 (83.3%)	
Sitio impacto				<0.01
Golpe	244 (64.2%)	82 (75.9%)	162 (59.6%)	
Contragolpe	136 (35.8%)	26 (24.1%)	110 (40.4%)	

Volumen inicial (cc)	m 1.9 cc +/- 4.02	2.4 +/- 5.07	1.72 +/- 3.4	0.11
Patrón HICT				<0.01
Sólido	296 (73.8%)	98 (81.7%)	198 (70.5%)	
Mixto	105 (26.2%)	22 (18.3%)	83 (29.5%)	
Cisternas basales				<0.01
Normales	286 (71.3%)	97 (80.8%)	189 (67.3%)	
Comprimidas o ausente	115 (28.7%)	23 (19.2%)	92 (32.7%)	
DLM				0.02
<5 mm	339 (84.5%)	109 (90.8%)	230 (81.9%)	
=> 5 mm	62 (15.5%)	11 (9.2%)	51 (18.1%)	
Swelling				0.03
No	248 (62.6%)	83 (70.3%)	165 (59.4%)	
Sí	148 (37.4%)	35 (29.7%)	113 (40.6%)	
Craniectomía				<0.01
No	319 (79.6%)	109 (90.8%)	210 (74.7%)	
Sí	82 (20.4%)	11 (9.2%)	71 (25.3%)	
HIV				0.16
No	215 (53.6%)	58 (48.3%)	157 (55.9%)	
SÍ	186 (46.4%)	62 (51.7%)	124 (44.1%)	
HSAt				0.2
No	19 (4.7%)	3 (2.5%)	16 (5.7%)	
Sí	382 (95.2%)	117 (97.5%)	265 (94.3%)	
HED				0.86
No	285 (71.1%)	86 (71.7%)	199 (70.8%)	
Sí	116 (29.9%)	34 (28.3%)	82 (29.2%)	
HSDA				<0.01
No	124 (30.9%)	52 (43.3%)	72 (25.6%)	
Sí	277 (69.1%)	68 (56.7%)	209 (74.4%)	

GOS				<0.01
Favorable	109 (54.8%)	45 (72.6%)	64 (46.7%)	
Desfavorable	90 (45.2%)	17 (27.4%)	73 (53.3%)	

De la muestra de HICT individuales, 82 casos (20,4%) se sometieron a una craniectomía sin evacuar la contusión. En este grupo, se observó PH de la contusión en 71 casos (86,6%), en comparación con el grupo de pacientes no craniectomizados donde se produce la progresión hemorrágica en 210 casos (65,8%); esta relación fue estadísticamente significativa (OR 3,41; $p < 0,01$).

Dentro del grupo craniectomizado, observamos que la frecuencia de crecimiento cuando la craniectomía se realizó en el mismo lado de la contusión fue del 92,9%, en comparación con el 69,2% para los de la craniectomía contralateral; esta relación fue significativa ($p = 0,03$).

Los resultados del análisis del modelo de regresión logística utilizando GEE se resumen en la tabla 11. Confirmamos la asociación entre la craniectomía y la progresión hemorrágica de las contusiones, además de otros factores como: múltiples HICT, el patrón radiológico mixto y el HSDA.

Tabla 11. Modelo de regresión basado en ecuaciones de estimación generalizada para el análisis de factores asociados con la progresión hemorrágica.

Variable	Estimate	Error Std.	Exp (B)	IC 95% de Wald		Test de Hipótesis	Sig
				Upper	Lower	Wald Chi Square	
Craniectomía	0.850	0.404	2.33	1.05	5.17	4.40	0.03
Múltiples HICT	0.701	0.283	2.01	1.15	3.51	6.09	0.01
Patrón HICT mixto	0.640	0.286	1.89	1.08	3.32	5	0.02
HSDA	0.569	0.238	1.76	1.01	3.08	4.02	0.04

Craniectomía y PH

El área media de la craniectomía fue de $104,94 \pm 27,5 \text{ cm}^2$ según la técnica de AxB y de $105,02 \pm 26,51 \text{ cm}^2$ de acuerdo con la fórmula de Münch^{26,27,79}. Dividimos la muestra en dos grupos según si excedían el área de craniectomía de 115 cm^2 . Al comparar las medias de aumento de volumen entre estos grupos, se encontraron diferencias significativas, por lo que el aumento medio de volumen en el grupo de $> 115 \text{ cm}^2$ fue de $16,12 \text{ cc}$, mientras que en el grupo de $< 115 \text{ cm}^2$ este valor fue de $5,86 \text{ cc}$ ($p = 0,01$).

La media de la distancia de herniación parenquimatosa a través de la craniectomía fue de $17,85 \pm 11,1 \text{ mm}$. Establecimos un punto de corte y dividimos los casos en dos grupos de acuerdo a si superaban los 25 mm o no. En el grupo de herniación mayor de 25 mm , se observó un aumento de volumen medio de $14,47 \text{ cc}$ en comparación con el grupo de herniación $< 25 \text{ mm}$ con una media de valor de crecimiento de $5,99 \text{ cc}$ ($p = 0,02$).

Resultados basados en PS Score

Las características del modelo de PS, así como sus puntuaciones z, se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Resumen del modelo utilizado en el Propensity Score				
Variable		Estimate	Std. Error	Z value
Edad		0.0036	0.0111	0.304
Sexo (Hombre)		0.1321	0.4623	0.286
TTPa		-0.0053	0.0209	-0.256
PA		-0.0071	0.0091	-0.773
Plaquetas		0.0012	0.0023	0.524
Caídas (sí)		0.5504	0.3774	1.472
Shock sí)		-0.1310	0.4671	-0.281
Hipoxia (sí)		0.0519	0.5283	0.098
GCS (grave)		0.7005	0.4783	1.464
Patrón (mixto)		-1.2593	0.4321	-2.914**
HICT múltiples (sí)		0.9890	0.5218	1.895 +
Volumen inicial (cc)		0.0640	0.4004	1.583
Cisternas basales (comprimidas)		2.9117	0.4094	7.111***
Fractura craneal (sí)		1.7949	0.5280	3.399***
HSDA (yes)		1.5208	0.4849	3.136**
Códigos de significancia: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘+’				
Desviación residuos				
Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.0131	-0.4773	-0.2228	-0.0740	2.8777

Después de realizar la comparación, se obtuvieron dos grupos de 53 pacientes cada uno, la distribución de PS entre los grupos y las diferencias estandarizadas (DE) antes y después del emparejamiento se presentan en la Figura 7.

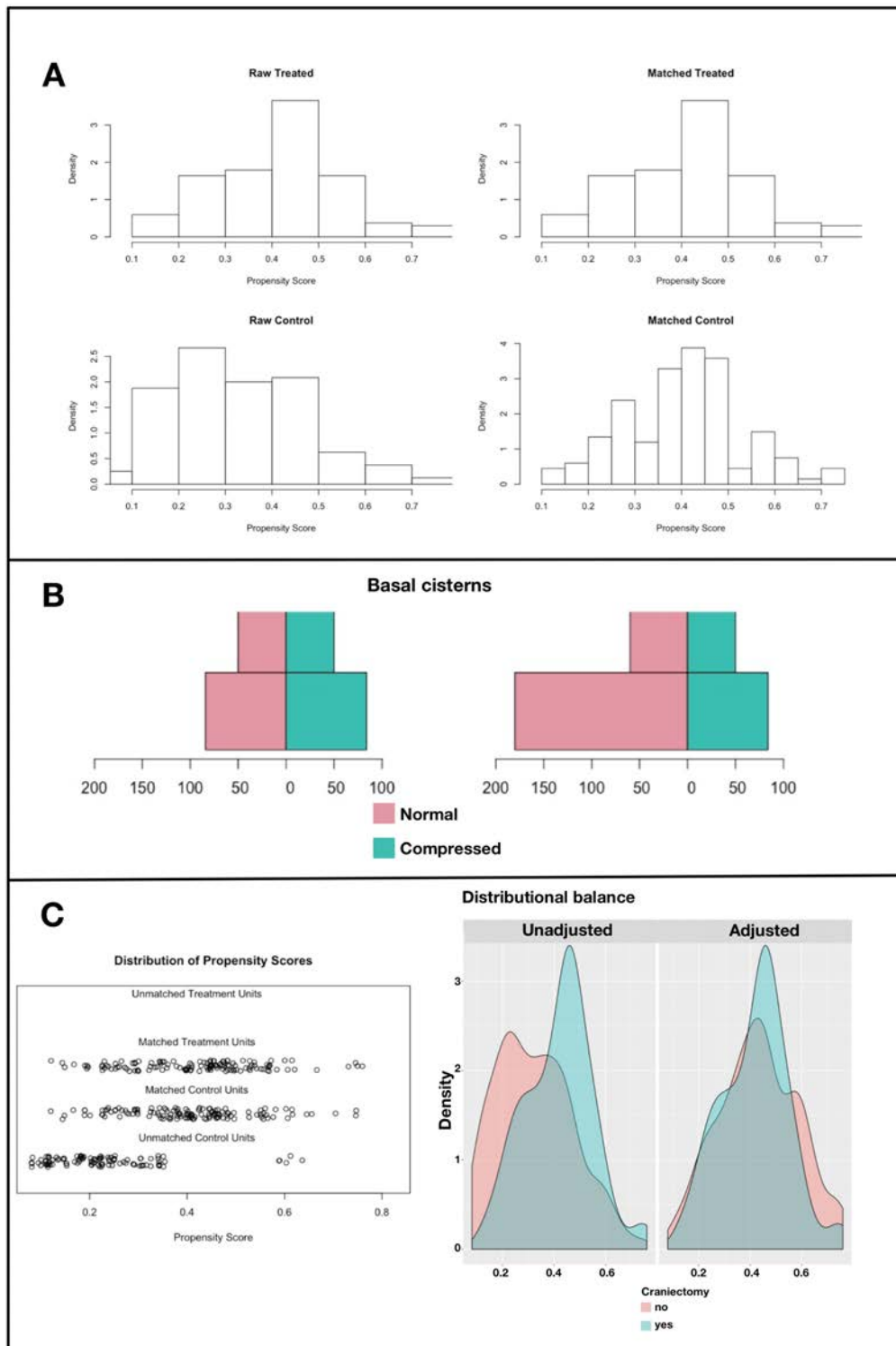


Figura 7. A: PS estimado en los grupos apareados (matched) y de control. B: Ejemplo de distribución del PS en grupos apareados y de control divididos en casos de craniectomía (verde) y no craniectomía (rosa), según la variable de compresión cisternal. C: El esquema de la distribución de PS y residuos después del ajuste.

La figura 8 muestra la distribución de las diferencias de medias (DM) de las variables: edad, TTPa, sexo y GCS en los estratos obtenidos.

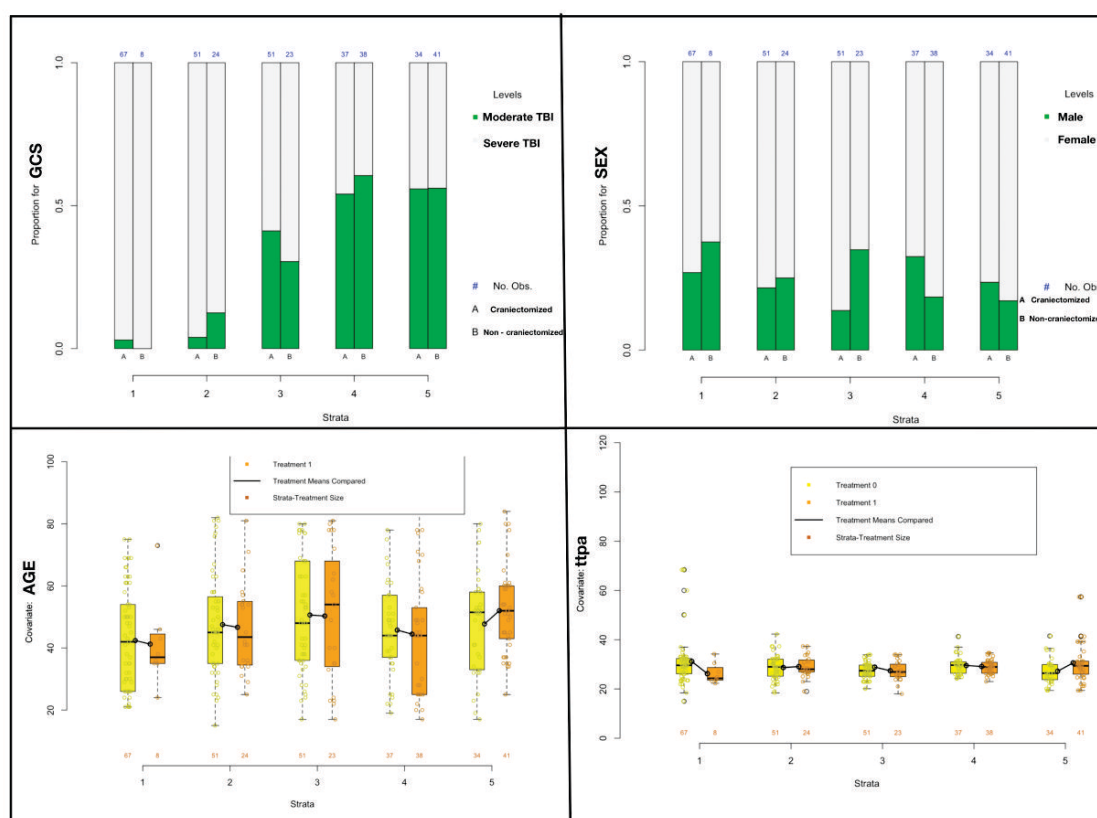


Figura 8. Ejemplos de distribución de las diferencias de medias (MD) de distribución de las variables en los distintos estratos obtenidos tomando como ejemplo las variables GCS, sexo, edad y tTPA.

La evaluación del balance de covariables queda representado en la Figura 9, en la cual observamos las diferencias de medias estandarizadas (SMD) de los grupos resultantes siguiendo las tres metodologías: emparejamiento, estratificación e IPWT. Las SMD fueron menores de 0.2 tras el matching y estratificación para la mayoría de las variables e igual o menor de 0.1 tras el IPWT. En este tipo de análisis estadístico, las variables se consideran equilibradas óptimamente cuando las SMD son menores de 0.2.

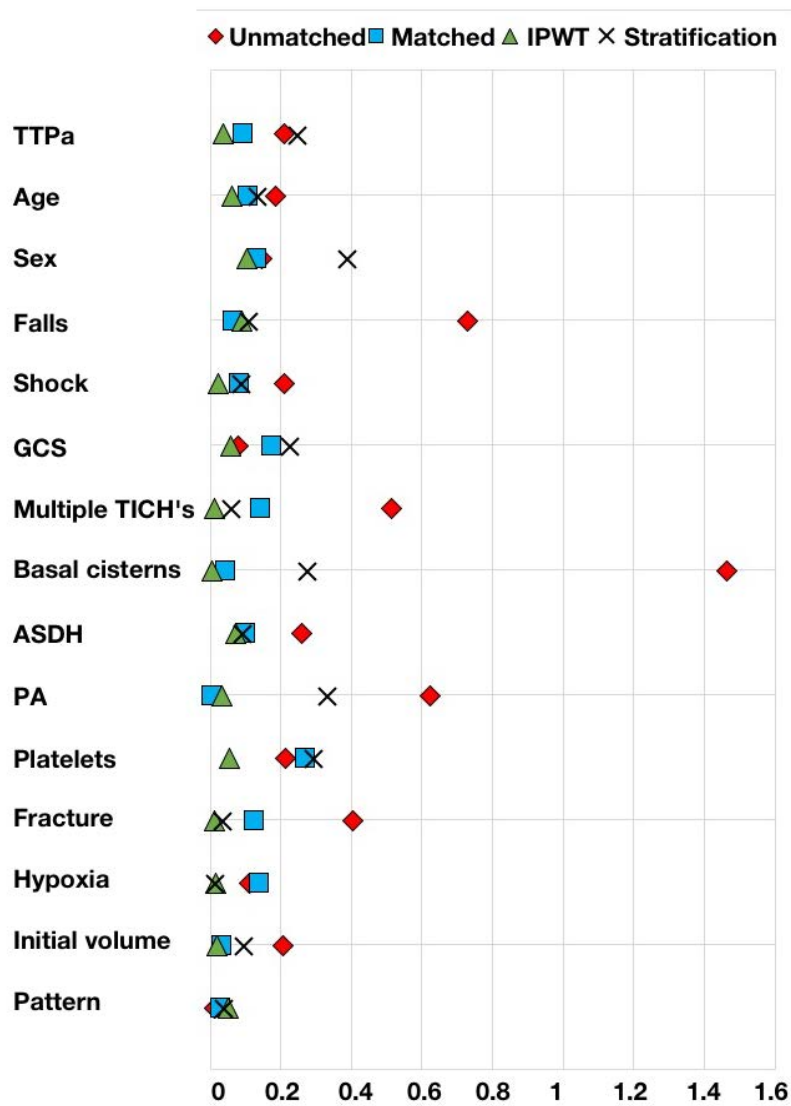


Figura 9. Balance de las covariables representado mediante las SMD (eje de las X) obtenido después de aplicar las tres metodologías basadas en PS: matching, estratificación e IPTW.

Finalmente, en la Tabla 13, confirmamos una relación estadísticamente significativa de la craniectomía como un factor de riesgo para el crecimiento después de usar las tres metodologías basadas en PS y un modelo de regresión basado en GEE.

Tabla 13: Análisis del efecto de la craniectomía sobre la progresión hemorrágica de los HICT.

Análisis	Odds ratio	IC 95%	P
Sin ajuste	3.41	(1.73 – 6.7)	0.001
Ajuste utilizando una regresión logística	2.77	(1.45 – 5.75)	0.004
Ajuste por GEE	2.33	(1.05 – 5.17)	0.036
<i>Métodos basados en PS</i>			
Matching	2.66	(1.06 – 7.17)	0.043
IPTW	2.43	(1.03 – 5.73)	0.043
Estratificación			0.005
Outcome rates	2.08	(1.27 – 3.49)	
MH	2.15	(1.25 – 3.67)	

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran una asociación significativa del volumen inicial del HICT, la compresión cisternal, la craniectomía descompresiva, la edad, las caídas como mecanismo lesional, HICT múltiples, la hipoxia, el hematoma subdural agudo y el contragolpe con la progresión hemorrágica.

Entre las fortalezas de nuestro trabajo podemos destacar que nuestra muestra es parte de una base de datos de TCE que se recopiló en nuestro centro de manera sistematizada durante varios años, lo que nos ha permitido recopilar múltiples variables que tienen una clara influencia en la evolución de los pacientes después de sufrir un trauma craneal. La metodología que seguimos es lo más rigurosa posible, y esto se refleja en las diversas publicaciones anteriores de nuestro grupo^{15-19,37-40,53}. Por lo tanto, uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es que disponemos de una muestra amplia de pacientes que nos permite enfocarnos en un tipo específico de lesión intracraneal.

Otra ventaja de nuestro estudio es el uso de métodos volumétricos basados en TC para la estimación del tamaño de las contusiones; este es un método validado y posiblemente superior a la metodología estándar ($a \times b \times c/2$)⁵⁹. Además, en lesiones con un patrón radiológico diferente y una morfología irregular, esta evaluación volumétrica de la lesión tiene una aplicación especial para medir con mayor precisión la hiperdensidad de las lesiones hemorrágicas intracerebrales.

Las debilidades de nuestro estudio incluyen su naturaleza retrospectiva y los sesgos derivados de él. Dentro de las limitaciones también debemos mencionar que al utilizar contusiones individuales en el análisis estadístico, puede ocurrir una especie de duplicación o repetición de casos, este es el caso de los pacientes con contusiones múltiples. Hemos intentado compensar esta particularidad en el estudio II mediante la aplicación de un modelo de regresión basado en GEE¹¹⁴, como un enfoque para las

medidas agrupadas. En el análisis de PS hemos hecho un matching con una proporción de 1: 1; la creación de estratos también podría superar esta desventaja.

Nuestra decisión de analizar las contusiones individuales y estimar los tamaños por métodos volumétricos explican por qué hay una proporción significativa de contusiones de pequeño volumen en nuestra muestra; si hubiésemos seguido la metodología clásica⁵⁹, estas contusiones se habrían sumado en los casos de multiplicidad y probablemente se sobreestimarían al incluir áreas de hipodensidad en los casos en que la morfología no era exactamente una esfera o elipse. A pesar de las ventajas de la técnica, reconocemos el posible sesgo para favorecer la hipótesis en el momento de realizar las mediciones, ya que en este caso el enmascaramiento del observador al estado de tratamiento es imposible. Reconocemos también que nuestro modelo predictivo es limitado debido a su baja precisión y discriminación. Sin embargo, este modelo preliminar podría ser utilizado como base para estudios posteriores que puedan ser útiles en la práctica clínica.

El primer desafío que enfrentamos en la planificación de este trabajo fue la terminología utilizada en estudios previos sobre la definición del HICT y su progresión. Las primeras descripciones radiológicas de progresión del HICT fueron proporcionadas por Gudeman⁴¹. La progresión hemorrágica del HICT puede ser sinónimo de “delayed traumatic intracerebral hemorrhage” (DTICH) o “progressive hemorrhagic injury” (PHI). Debido a esta ambigüedad, decidimos usar el término “progresión hemorrágica” como equivalente al crecimiento. Similar a Alahmadi², definimos el ‘crecimiento o progresión’ como un aumento igual o mayor al 33% del volumen inicial del HICT. La necesidad de utilizar un valor de corte para determinar si un aumento del HICT se basa en las siguientes razones, según lo explicado por Brott¹¹, primero, un cambio del 33% en el volumen de una esfera corresponde a un aumento del 10% en el diámetro, lo que es una clara diferencia para los ojos de un observador que analiza los TC de un paciente con

un sangrado intracraneal. Segundo, mediciones preliminares de TC en pacientes con sangrados intracraneales indicaron que algunos de ellos tenían hasta un tercio menos de volumen de hemorragia en la TC de control que en el TC inicial. Se asumió que esta "disminución" se debía a diferentes posiciones y ángulos de las imágenes de corte entre el TC de referencia y control en lugar de una disminución real en volumen de la hemorragia. Esta observación fue particularmente cierta para pequeñas hemorragias.

En nuestro primer estudio, se observó un crecimiento de los HICT en el 63% de los pacientes (n = 490/782). Este porcentaje es ligeramente más alto que en otros artículos publicados^{51,52,81,83,87,107,111}. En nuestro estudio, la edad fue un factor que estuvo significativamente asociado con el crecimiento. Estos resultados son similares a los de un estudio publicado por Stein y colaboradores¹⁰³, en el cual los autores propusieron que la mayor fragilidad capilar y la rigidez de los ancianos pueden contribuir a la progresión hemorrágica.

Con respecto al mecanismo de trauma, las caídas fueron un factor asociado al crecimiento, posiblemente por el intercambio de la energía cinética asociada con este mecanismo particular de la lesión. En estudios previos, no se encontraron diferencias significativas entre los mecanismo de trauma y progresión del HICT. Con respecto al tiempo, un intervalo más largo entre el trauma y el primer TC parece llevar a una mayor probabilidad de progresión.

Observamos que la presencia de shock e hipoxia mostró una asociación estadísticamente significativa con la progresión del HICT. Este resultado es contrario a los obtenidos por Oertel y colaboradores⁸³, quienes demostraron que existía una falta de correlación entre la hipoxia y la PH, debido a que la hipoxia en sí misma se asocia con el edema cerebral difuso que puede limitar la progresión por su efecto de masa asociado. El resultado del análisis multivariable confirma la asociación entre la hipoxia y el crecimiento en nuestro

estudio y tal vez sea más consistente la relación entre los trastornos sistémicos y el daño cerebral secundario.

No hemos encontrado una correlación entre la progresión del HICT y la puntuación en el GCS prehospitalario o en el momento de la admisión. También analizamos las puntuaciones oculares, motoras y verbales sin encontrar resultados significativos. Esto podría ser explicado por las circunstancias de recogida de las puntuaciones durante el período prehospitalario, así como la interferencia de la sedación con el estado neurológico.

Respecto al volumen inicial del HICT, nuestro estudio mostró diferentes resultados que estudios anteriores, que revelaron que un HICT con un mayor volumen inicial tenía una mayor probabilidad de crecimiento. Por ejemplo, Chang²⁰ propuso que las lesiones pequeñas son más estables y que las lesiones grandes se encuentran en una fase de crecimiento "activa". En nuestro primer estudio encontramos que un volumen inicial de <5 cc tienen más probabilidades de sufrir progresión, mientras que en nuestro segundo trabajo utilizando volumetría basada en TC restringe todavía más esa cifra a <1 cc. Una explicación hipotética para este resultado es que las lesiones pequeñas tienen más espacio dentro de la cavidad craneal para la expansión, mientras que los HICT grandes tienen que superar las presiones más altas de estructuras circundantes para aumentar en volumen. Como en otros estudios^{51,52,83,106}, encontramos diferencias significativas en el grupo de progresión cuando los pacientes también tenían un hematoma subdural agudo, compresión cisternal, y desviación de la línea media. La asociación entre el crecimiento y el hematoma subdural agudo podría ser explicado por los casos de estallidos lobares, según lo propuesto por Chang²⁰. Además, no encontramos una correlación significativa entre la presencia de HSA y progresión.

Otro factor que encontramos está significativamente asociado con la progresión fue la presencia de múltiples HICT, ya sea en el mismo o el hemisferio contralateral. No hemos encontrado ninguna referencia a esta variable en la literatura. Una posible explicación podría ser la coalescencia de varias lesiones pequeñas que juntas generan un mayor volumen en el TC de control.

En lo que respecta al contragolpe, para su determinación era necesario realizar un estudio basado en contusiones individuales y no en pacientes, de esta forma pudimos estudiar la evolución de cada uno de los HICT en los casos que se presentaban como lesiones múltiples en un mismo paciente.

Desde el comienzo de la utilización de la TC, existen pocas publicaciones que pretendían determinar la asociación entre los sitios de impacto y la localización de los HICT. Basado en los estudios publicados por Bešenski⁸ y Ratnaike⁹² utilizamos las medidas en ángulos relativos al nasion, y así pudimos clasificar el sitios de impacto y HICT.

La determinación del sitio de impacto utilizando exclusivamente imágenes de TC puede parecer complejo; sin embargo, en nuestro estudio, pudimos determinar el sitio de impacto con precisión en el 95% de los casos; en publicaciones anteriores, esta proporción varió de 80% a 90% de los casos^{8,92}. Además, demostramos que nuestro método tiene una buena correlación interobservador.

El término contragolpe se ha utilizado para describir un tipo específico de lesión intracraneal traumática. La primera aplicación del término probablemente fue hecha por Hipócrates, cuando describió una fractura de cráneo que apareció en el sitio opuesto del impacto. Los primeros estudios se basaron en la observación directa de las autopsias.

Más tarde con el desarrollo de técnicas de imagen, tales como tomografías computarizadas varios autores han descrito diversos tipos de lesiones traumáticas

secundarias a contragolpe, incluyendo hematomas epidurales, HSA, hematomas intracerebrales y fracturas de cráneo^{46,78,95}.

Las primeras publicaciones sobre la localización y el mecanismo de producción de los HICT fueron por hechas por Lindenberg, Freytag y Gurdjian^{43,65-67}. Desde entonces, varios autores se han enfocado a determinar la frecuencia de aparición y distribución de los HICT y en la formulación de una hipótesis sobre el mecanismo de producción de este tipo de lesión traumática. No obstante, una seria limitación de trabajos anteriores es su naturaleza descriptiva y basada en autopsias y por lo tanto solo incluyen los casos más graves. Una de las principales consideraciones a la hora de planificar el estudio actual era definir el contragolpe de manera precisa. En este sentido, existe una ambigüedad de criterios en la literatura. Desde las publicaciones de Lindenberg y Freytag⁶⁷, se ha postulado que los HICT por golpe se producen bajo el área de impacto, mientras que los HICT por contragolpe son producidos por impactos ubicados en el lado opuesto a la lesión; otros autores han confirmado esta definición. Gurdjian⁴⁴ y colaboradores definieron los HICT por contragolpe como lesiones localizadas en regiones diametralmente opuestas a la sitio de impacto; sin embargo, Gurdjian en otro artículo las definió como lesiones ubicadas en un área diferente a la región de impacto⁴².

En una publicación reciente, los HICT por golpe se definen como lesiones ubicadas entre 271 y 90 grados del sitio de impacto, mientras que los HICT por contragolpe se definen como lesiones ubicadas entre 151 y 210 grados desde el sitio de impacto. Sin embargo, el autor no consideró las regiones ubicadas en 91– 150 grados y 21-270 grados⁹².

A pesar de la singular geometría de la bóveda craneal, quisimos crear un sistema sencillo de referencia, asumimos que el cráneo era una esfera que se proyecta en cada corte axial del TC. De esta manera, las antípodas corresponden a los puntos de la esfera que son diametralmente opuestos. Consideramos que las definiciones de golpe y contragolpe no

deben ser estrictas porque los sitios de impacto pueden extenderse más allá de un punto en la esfera y además, los lóbulos cerebrales corresponden a regiones en lugar de puntos. Así, decidimos definir los HICT por contragolpe como las lesiones producidas por sitios de impacto ubicados a más de 90 grados de la lesión. En nuestro estudio, la frecuencia de los HICT por contragolpe alcanza el 32,9%. (115/350) de los casos. Besenski y colaboradores⁸ analizaron una serie de 45 pacientes y encontró que el 13% de los pacientes tenían exclusivamente HICT por contragolpe, el 20% tuvo lesiones por golpe y el 67% tuvo ambos tipos de HICT. El autor agregó categorías como lesiones "predominantemente" por golpe o contragolpe sin embargo, una definición clara de estas categorías no fue establecida.

Según nuestros resultados, los HICT frontales se produjeron por golpe en el 72.7% de los casos, y los HICT temporales se produjeron por contragolpe en el 41,1% de los casos. Estas asociaciones fueron estadísticamente significativas. Hay varias referencias en la literatura sobre la asociación del sitio de impacto y ubicación de los HICT. Ommaya⁸⁴ señaló que los impactos frontales generalmente producen lesiones por golpe, mientras que las temporales y los impactos occipitales pueden producir golpe o contragolpe con probabilidad similar. En otra publicación, se observó que los impactos occipitales producen HICT por contragolpe en el 90% de los casos, e impactos frontales producen lesiones por golpe en el 93% de los casos. Se han propuesto varias hipótesis sobre el mecanismo de la producción de los HICT. Drew²⁸ resumió estas hipótesis en las siguientes: (a) teoría de la presión positiva o contacto, (b) teoría de la presión negativa o cavitación, (c) teoría de cizallamiento o esfuerzo rotacional, y (d) teoría de la aceleración angular. Estas teorías fueron redactadas por Rowbotham⁹⁴ en el siglo XV. Algunos autores postulan que la teoría positiva podría explicar las lesiones del golpe y la teoría de la cavitación podría explicar los HICT por contragolpe⁶¹. Una explicación plausible del

contragolpe podría ser una mezcla de fuerzas rotacionales y aceleración angular combinados con las superficies irregulares de la base craneal, lugar donde aparecen con frecuencia los HICT. Nuestro estudio no tuvo como objetivo analizar la biomecánica de la producción de los HICT; nuestro objetivo era encontrar una relación geométrica entre los sitios de impacto y la ubicación de este tipo de lesión intracerebral. Para un estudio exhaustivo de los complejos mecanismos del trauma, sería necesario utilizar modelos experimentales o aplicar nuevas tecnologías, como el análisis de elementos finitos^{23,50,86,90,115}. Como objetivo secundario, establecimos una asociación entre el contragolpe y la progresión hemorrágica. A nuestro entender, este es el primer estudio en la literatura que se centró en esta asociación

En nuestro segundo estudio basado en volumetría, observamos una frecuencia PH del 65.9%. El patrón de HICT en TC es otro aspecto interesante de nuestros resultados. El patrón de sal y pimienta propuesto por Fukamachi³¹ mostró un mayor aumento de volumen que el sólido y patrones coalescentes.

Nuestro tercer estudio está enfocado en el análisis de la craniectomía descompresiva como factor de riesgo de crecimiento de los HICT. En la literatura existen dos publicaciones con un objetivo similar al nuestro pero con importantes diferencias en la metodología. En el trabajo de Sturiale¹⁰⁴, a pesar de utilizar un método volumétrico basado en CT, los autores definen el crecimiento como el aumento de más de 2 cc del volumen inicial. Flint³⁰, a su vez, utiliza el método $a \times b \times c / 2$ sin un valor de referencia para definir PH. Por otro lado, en nuestro trabajo, la progresión se define como un aumento superior al 33%. Utilizamos dos fórmulas matemáticas para la determinación del tamaño de la craniectomía, y realizamos estimaciones volumétricas de contusiones y agregamos variables como el diseño y el patrón radiológico, que no están presentes en las otras publicaciones.

Quizás debido a estas diferencias metodológicas, los resultados obtenidos de los trabajos de Flint³⁰ y Sturiale¹⁰⁴ son opuestos; ambos estudios tienen un tamaño de muestra relativamente pequeño ($n = 40$ y 57 respectivamente) y utilizan análisis estadísticos convencionales (regresiones logísticas) que pueden limitar la generalización de sus conclusiones.

En publicaciones anteriores, la craniectomía se presentó como un factor que favorecía la progresión hemorrágica^{18,19}. Sin embargo, en nuestro tercer estudio, no solo encontramos una asociación binaria entre la presencia de craniectomía y PH, sino también una correlación entre el tamaño de la craniectomía y el grado de expansión volumétrica de las contusiones. Esto podría deberse en parte al fenómeno postulado por Flint³⁰ (el llamado efecto tapón); donde, una vez que se produce el impacto craneal, independientemente del mecanismo de activación inicial (p. ej., fuerzas de cizallamiento, microcavitación, etc) después de la descompresión brusca de la bóveda craneal, hay un aumento del volumen del HICT que podría depender del gradiente de presión intra-extracraneal, de tal manera que el tejido pericontusivo o de penumbra es más propenso a perpetuar los fenómenos de daño microvascular que se han reconocido como parte del mecanismo involucrado en la PH.

Con los resultados proporcionados en nuestra serie, podemos concluir que podría haber un grupo de riesgo de pacientes en los cuales, después de realizar una craniectomía descompresiva, las contusiones tienen un mayor riesgo de experimentar crecimiento y podrían beneficiarse de una evacuación quirúrgica temprana si presentan los factores de riesgo que hemos identificado. Sin embargo, no podemos establecer una indicación quirúrgica definida basada únicamente en nuestro estudio, especialmente en ausencia de trabajos prospectivos que confirmen nuestros datos.

Dadas las posibles implicaciones clínicas y de manejo, creemos que estos hallazgos observacionales requieren un estudio adicional. Consideramos apropiado llevar a cabo trabajos experimentales para dar un apoyo real a nuestras conclusiones; dichos estudios intentarán cuantificar los gradientes de presión después de la descompresión del parénquima y determinar cuánto puede afectar esto al tejido pericontusivo. Además, se podrían llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales la utilidad clínica de la evacuación temprana de los HICT se pueda comparar con el riesgo de desarrollar PH después de una craniectomía descompresiva.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La progresión hemorrágica de los HICT ocurre entre el 63 al 70% de los casos de nuestra serie.
2. Existe una correlación entre el crecimiento de los HICT y variables como la multiplicidad, menor volumen inicial, hematoma subdural agudo, compresión cisternal, edad, hipoxia, caídas como mecanismo del trauma y la craniectomía descompresiva.
3. Existe una asociación significativa entre la localización del HICT y el sitio de impacto. De acuerdo a su relación geométrica, los HICT frontales son producidos por golpe y temporales son producidos por contragolpe.
4. Los HICT por contragolpe se definieron como aquellos ubicados a más de 90 grados del sitio de impacto. El contragolpe representa un factor de riesgo independientemente asociado a la progresión hemorrágica.
5. En el presente estudio observacional, la craniectomía representa un factor de riesgo para el crecimiento de las contusiones cerebrales
6. De acuerdo a nuestros resultados existe una asociación entre el tamaño de la craniectomía y la magnitud del aumento de volumen de los HICT.

7. Existe una relación entre el grado de herniación del parénquima cerebral a través de la craniectomía y el cambio de volumen de los HICT.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Adams F: **Genuine Works of Hippocrates**. ed 1, London: Sydenham Society, 1849
2. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD: The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. **J Neurosurg** **112**:1139–1145, 2010
3. Alexander MJ, Martin NA, Khanna R, Caron M, Becker DP: Regional cerebral blood flow trends in head injured patients with focal contusions and cerebral edema. **Acta Neurochir Suppl (Wien)** **60**:479–81, 1994
4. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, Baker AJ, Shek PN, Tien H, et al: Abnormal Coagulation Tests Are Associated With Progression of Traumatic Intracranial Hemorrhage. **J Trauma Inj Infect Crit Care** **67**:959–967, 2009
5. Austin PC: Statistical criteria for selecting the optimal number of untreated subjects matched to each treated subject when using many-to-one matching on the propensity score. **Am J Epidemiol** **172**:1092–1097, 2010
6. Austin PC: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. **Multivariate Behav Res** **46**:399–424, 2011
7. Austin PC: Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. **Pharm Stat** **10**:150–61
8. Bešenski N, Broz R, Jadro-Šantel D, Pavić D, Mikulić D: The course of the traumatising force in acceleration head injury: CT evidence. **Neuroradiology** **38**:41–46, 1996
9. Boswell JE, McErlean M, Verdile VP: Prevalence of traumatic brain injury in an ED population. **Am J Emerg Med** **20**:177–80, 2002

10. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al: Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. **J Neurotrauma** 30:neu.2015.4126, 2016
11. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. **Stroke** 28:1–5, 1997
12. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. **Neurosurgery** 58:2006
13. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. **Neurosurgery** 58:2006
14. Bullock R, Golek J, Blake G: Traumatic intracerebral hematoma--which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. **Surg Neurol** 32:181–7, 1989
15. Castaño-Leon AM, Cicuendez M, Navarro B, Munarriz PM, Cepeda S, Paredes I, et al: What can we learn from diffusion tensor imaging from a large traumatic brain injury cohort?. White matter integrity and its relationship with outcome. **J Neurotrauma** 35:2365-2376, 2018
16. Castaño-Leon AM, Cicuendez M, Navarro B, Paredes I, Munarriz PM, Cepeda S, et al: Longitudinal analysis of corpus callosum diffusion tensor imaging metrics and its association with neurological outcome. **J Neurotrauma**:2019. Epub ahead of print.
17. Castaño-Leon AM, Lora D, Munarriz PM, Cepeda S, Paredes I, de la Cruz J, et al: Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort. **J Neurotrauma** 33:1598–606, 2016

18. Cepeda S, Gómez PA, Castaño-Leon AM, Munarriz PM, Paredes I, Lagares A: Contrecoup traumatic intracerebral hemorrhage: A geometric study of the impact site and association with hemorrhagic progression. **J Neurotrauma** **33**:2016
19. Cepeda S, Gómez PA, Castaño-Leon AM, Martínez-Pérez R, Munarriz PM, Lagares A: Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression. **J Neurotrauma** **32**:1246–53, 2015
20. Chang EF, Meeker M, Holland MC: Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: Risk factors for progression in the early post-injury period. **Neurosurgery** **58**:647–655, 2006
21. Chierigato A, Fainardi E, Morselli-Labate AM, Antonelli V, Compagnone C, Targa L, et al: Factors associated with neurological outcome and lesion progression in traumatic subarachnoid hemorrhage patients. **Neurosurgery** **56**:671–80; discussion 671-80, 2005
22. Choksey M, Crockard HA, Sandilands M: Acute traumatic intracerebral haematomas: determinants of outcome in a retrospective series of 202 cases. **Br J Neurosurg** **7**:611–22, 1993
23. Chu CS, Lin MS, Huang HM, Lee MC: Finite element analysis of cerebral contusion. **J Biomech** **27**:187–194, 1994
24. Courville C: Traumatic intracerebral hemorrhages, with special reference to the mechanics of their production. **Bull Los Angel Neuro Soc** **27**:22–38, 1962
25. Crooks DA: Pathogenesis and biomechanics of traumatic intracranial haemorrhages. **Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol** **418**:479–483, 1991
26. De Bonis P, Pompucci A, Mangiola A, Rigante L, Anile C: Post-traumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy: an underestimated risk factor. **J Neurotrauma** **27**:1965–70, 2010

27. De Bonis P, Sturiale CL, Anile C, Gaudino S, Mangiola A, Martucci M, et al: Decompressive craniectomy, interhemispheric hygroma and hydrocephalus: a timeline of events? **Clin Neurol Neurosurg** **115**:1308–12, 2013
28. Drew LB, Drew WE: The Contrecoup–Coup Phenomenon: A New Understanding of the Mechanism of Closed Head Injury. **Neurocrit Care** **1**:385–390, 2004
29. Eriskat J, Schürer L, Kempfski O, Baethmann A: Growth kinetics of a primary brain tissue necrosis from a focal lesion. **Acta Neurochir Suppl (Wien)** **60**:425–7, 1994
30. Flint AC, Manley GT, Gean AD, Hemphill JC, Rosenthal G: Post-operative expansion of hemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemicraniectomy in severe traumatic brain injury. **J Neurotrauma** **25**:503–512, 2008
31. Fukamachi A, Nagaseki Y, Kohno K, Wakao T: The incidence and developmental process of delayed traumatic intracerebral haematomas. **Acta Neurochir (Wien)** **74**:35–39, 1985
32. Gallbraith S, Teasdale G: Predicting the need for operation in the patient with an occult traumatic intracranial hematoma. **J Neurosurg** **55**:75–81, 1981
33. Gardner AJ, Zafonte R: **Neuroepidemiology of Traumatic Brain Injury**. ed 1, Elsevier B.V., 2016
34. Gardner AJ, Zafonte R: **Neuroepidemiology of Traumatic Brain Injury**. ed 1, Elsevier B.V., 2016
35. Gean A: **Imaging of Head Trauma**. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1994
36. Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, et al: Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. **J Neurosurg** **56**:26–32, 1982

37. Gómez PA, Lobato RD, González P, Boto GR, de la Lama A, de la Cruz EJ: Trauma craneal grave. Base datos Hospital 12 de Octubre. I Descripción base datos. Evolución final. **Neurocirugia** **10**:297–308, 1999
38. Gómez P a, Castaño-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A: Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. **Neurocirugia (Astur)** **5**:199–210, 2014
39. Gómez PA, Castaño-León AM, Lora D, Cepeda S, Lagares A: [Trends in computed tomography characteristics, intracranial pressure monitoring and surgical management in severe traumatic brain injury: Analysis of a data base of the past 25 years in a neurosurgery department]. **Neurocirugia (Astur)** **28**:1–14
40. Gómez PA, Castaño Leon AM, Lora D, Cepeda S, Lagares A: Final outcome trends in severe traumatic brain injury: a 25-year analysis of single center data. **Acta Neurochir (Wien)** **160**:2291–2302, 2018
41. Gudeman SK, Kishore PR, Miller JD, Girevendulis AK, Lipper MH, Becker DP: The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma. **Neurosurgery** **5**:309–13, 1979
42. Gurdjian ES: Re-evaluation of the biomechanics of blunt impact injury of the head. **Surg Gynecol Obstet** **140**:845–50, 1975
43. Gurdjian ES, Webster JE, Lissner HR: Observations on the mechanism of brain concussion, contusion, and laceration. **Surg Gynecol Obstet** **101**:680–90, 1955
44. Gurdjian E, Webster J: The mechanism and management of injuries of the head. **J Am Med Assoc** **134**:1072–1077, 1947
45. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology** **143**:29–36, 1982

46. Hirsch CS, Kaufman B: Contrecoup skull fractures. **J Neurosurg** 42:530–534, 1975
47. Holbourn A: Mechanics of head injuries. **Lancet** 20:1869–1872, 1965
48. Hong C, Gerzanich V, Aarabi B, Kurland D, Simard JM: Hemorrhagic Progression of a Contusion after Traumatic Brain Injury: A Review. **J Neurotrauma** 29:19–31, 2011
49. Hosmer DW, Lemeshow S: Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. **Commun Stat - Theory Methods** 9:1043–1069, 1980
50. Huang HM, Lee MC, Lee SY, Chiu WT, Pan LC, Chen CT: Finite element analysis of brain contusion: an indirect impact study. **Med Biol Eng Comput** 38:253–259, 2000
51. Iaccarino C, Schiavi P, Picetti E, Goldoni M, Cerasti D, Caspani M, et al: Patients with brain contusions: predictors of outcome and relationship between radiological and clinical evolution. **J Neurosurg** 120:908–18, 2014
52. Juratli TA, Zang B, Litz RJ, Sitoci K-H, Aschenbrenner U, Gottschlich B, et al: Early Hemorrhagic Progression of Traumatic Brain Contusions: Frequency, Correlation with Coagulation Disorders, and Patient Outcome: A Prospective Study. **J Neurotrauma** 31:1521–1527, 2014
53. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Alday R, Gomez PA, Lagares A, Alén JF, et al: Interhemispheric hygroma after decompressive craniectomy: does it predict posttraumatic hydrocephalus? **J Neurosurg** 113:1287–93, 2010
54. Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kawamata T: Pathogenesis of the mass effect of cerebral contusions: rapid increase in osmolality within the contusion necrosis. **Acta Neurochir Suppl** 71:289–92, 1998
55. Katayama Y, Tsubokawa T, Miyazaki S, Kawamata T, Yoshino A: Oedema fluid

- formation within contused brain tissue as a cause of medically uncontrollable elevation of intracranial pressure: the role of surgical therapy. **Acta Neurochir Suppl (Wien)** **51**:308–10, 1990
56. Kawamata T, Katayama Y, Mori T, Aoyama N, Tsubokawa T: Mechanisms of the mass effect of cerebral contusion: ICP monitoring and diffusion MRI study. **Acta Neurochir Suppl** **81**:281–3, 2002
 57. Kawamata T, Katayama Y: Cerebral contusion: a role model for lesion progression, in **Progress in Brain Research**. 2007, Vol. 161, pp 235–241
 58. Kawamata T, Mori T, Sato S, Katayama Y: Tissue hyperosmolality and brain edema in cerebral contusion. **Neurosurg Focus** **22**:1–8, 2007
 59. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al: The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. **Stroke** **27**:1304–5, 1996
 60. Kraus JF, Nourjah P: The epidemiology of mild, uncomplicated brain injury. **J Trauma** **28**:1637–43, 1988
 61. Kurosawa Y, Kato K, Saito S, Kubo M, Uzuka T, Fujii Y, et al: Basic study of brain injury mechanism caused by cavitation. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. 7224–7227, 2009
 62. Kuss O, Blettner M, Börgermann J: Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. **Dtsch Arztebl Int** **113**:597–603, 2016
 63. Lang DA, Hadley DM, Teasdale GM, Macpherson P, Teasdale E: Gadolinium DTPA enhanced magnetic resonance imaging in acute head injury. **Acta Neurochir (Wien)** **109**:5–11, 1991
 64. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM: The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. **J Head Trauma Rehabil** **21**:375–8

65. Lindenberg R: Significance of the tentorium in head injuries from blunt forces. **Clin Neurosurg** **12**:129–142, 1964
66. Lindenberg R, Freytag E: Morphology of cortical contusions. **A M A Arch Pathol** **63**:23–42, 1957
67. Lindenberg R, Freytag E: The mechanism of cerebral contusions. A pathologic-anatomic study. **Arch Pathol** **69**:440–469, 1960
68. Little RJ, Rubin DB: Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. **Annu Rev Public Health** **21**:121–45, 2000
69. Lobato RD, Gomez PA, Alday R, Rivas JJ, Dominguez J, Cabrera A, et al: Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. **Acta Neurochir (Wien)** **139**:385–91, 1997
70. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, et al: Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. **J Neurosurg** **59**:762–774, 1983
71. Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **J Natl Cancer Inst** **22**:719–748, 1959
72. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, Cayard C, Eisenberg H, Gross CR, et al: **The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, Purpose, Goals, and Results.** 1983
73. Marshall L, Gautille T, Klauber M, Eisenberg H, Jane J, Luerssen T: The outcome of severe closed head injury. **J Neurosurg Suppl** **75**:S28–S36, 1991
74. Martínez-Pérez R, Cepeda S, Paredes I, Alen JF, Lagares A: MRI Prognostication Factors in the Setting of Cervical Spinal Cord Injury Secondary to Trauma. **World Neurosurg** **101**:2017

75. Mathiesen T, Kakarieka A, Edner G: Traumatic intracerebral lesions without extracerebral haematoma in 218 patients. **Acta Neurochir (Wien)** **137**:155–63, discussion 163, 1995.
76. McGinn MJ, Povlishock JT: Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. **Neurosurg Clin N Am** **27**:397–407, 2016
77. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al: Further experience in the management of severe head injury. **J Neurosurg** **54**:289–299, 1981
78. Mitsuyama T, Ide M, Kawamura H: **Acute Epidural Hematoma Caused by Contrecoup Head Injury--Case Report.** 2004, pp 584–586
79. Münch E, Horn P, Schürer L, Piepgras A, Paul T, Schmiedek P: Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. **Neurosurgery** **47**:315–22; discussion 322-3, 2000
80. Nagelkerke NJ: A note on general definition of the coefficient of determination. **Bibliometrika**:691–692, 1991
81. Narayan RK, Maas AIR, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF: Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. **J Neurotrauma** **25**:629–639, 2008
82. Nieboer D, Maas A, Majdan M, Plancikova D, Feigin V, Brazinova A, et al: Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. **Lancet Public Heal** **1**:e76–e83, 2016
83. Oertel M, Kelly DF, McArthur D, Boscardin WJ, Glenn TC, Lee JH, et al: Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. **J Neurosurg** **96**:109–116, 2002
84. Ommaya K, Grubb RL, Naumann RA: Coup and contre-coup injury:

- observations on the mechanics of visible brain injuries in the rhesus monkey. **J Neurosurg** **35**:503–516, 1971
85. Osborn AG: **Osborn's Brain Imaging, Pathology, And Anatomy**. Second., Philadelphia, PA: Elsevier, 2018
 86. Park HK, Fernandez I, Dujovny M, Diaz FG: Experimental animal models of traumatic brain injury: medical and biomechanical mechanism. **Crit Rev Neurosurg** **9**:44–52, 1999
 87. Patel NY, Hoyt DB, Nakaji P, Marshall L, Holbrook T, Coimbra R, et al: Traumatic brain injury: patterns of failure of nonoperative management. **J Trauma** **48**:367–374; discussion 374-375, 2000
 88. Peeters W, Majdan M, Brazinova A, Nieboer D, Maas AIR: Changing Epidemiological Patterns in Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Hospital-Based Study in Belgium. **Neuroepidemiology** **48**:63–70, 2017
 89. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al: Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. **Acta Neurochir (Wien)** **157**:1683–1696, 2015
 90. Peña A, Pickard JD, Stiller D, Harris NG, Schuhmann MU: Brain tissue biomechanics in cortical contusion injury: A finite element analysis. **Acta Neurochir Suppl** **62**:333–336, 2005
 91. Ratcliff JJ, Adeoye O, Lindsell CJ, Hart KW, Pancioli A, McMullan JT, et al: ED disposition of the Glasgow Coma Scale 13 to 15 traumatic brain injury patient: analysis of the Transforming Research and Clinical Knowledge in TBI study. **Am J Emerg Med** **32**:844–850, 2014
 92. Ratnaike TE, Hastie H, Gregson B, Mitchell P: The geometry of brain contusion: relationship between site of contusion and direction of injury. **Br J Neurosurg**

25:410–413, 2011

93. Reilly P, Bullock R, Anderson R, McLean J: Biomechanics of closed head injury. **Head Inj** 2Ed:26–40, 2013
94. Rowbotham GF: Acute injuries of the head. Their diagnosis, treatment, complications, and sequels, in Co. BW& W (ed): **ed 2nd**. 1945, p 424
95. Sato S, Mitsuyama T, Ishii A, Kawamata T: An atypical case of head trauma with late onset of contrecoup epidural hematoma, cerebellar contusion, and cerebral infarction in the territory of the recurrent artery of Heubner. **J Clin Neurosci** 16:834–837, 2009
96. Schootman M, Fuortes LJ: Ambulatory care for traumatic brain injuries in the US, 1995-1997. **Brain Inj** 14:373–81, 2000
97. Schröder ML, Muizelaar JP, Bullock MR, Salvant JB, Povlishock JT: Focal ischemia due to traumatic contusions documented by stable xenon-CT and ultrastructural studies. **J Neurosurg** 82:966–971, 1995
98. Servadei F, Bastianelli S, Naccarato G, Staffa G, Morganti G, Gaist G: Epidemiology and sequelae of head injury in San Marino Republic. **J Neurosurg Sci** 29:297–303, 1985
99. Servadei F, Nanni A, Nasi MT, Zappi D, Vergoni G, Giuliani G, et al: Evolving brain lesions in the first 12 hours after head injury: analysis of 37 comatose patients. **Neurosurgery** 37:899–906; discussion 906-7, 1995
100. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, et al: The value of the “worst” computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. **Neurosurgery** 46:70–77, 2000
101. Singounas EG: Severe head injury in a paediatric population. **J Neurosurg Sci** 36:201–6, 1992

102. Soustiel JF, Mahamid E, Goldsher D, Zaaroor M: Perfusion-CT for early assessment of traumatic cerebral contusions. **Neuroradiology** **50**:189–196, 2008
103. Stein SC, Spettell C, Young G, Ross SE: Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. **Neurosurgery** **32**:25–30; discussion 30-1, 1993
104. Sturiale CL, De Bonis P, Rigante L, Calandrelli R, D'Arrigo S, Pompucci A, et al: Do Traumatic Brain Contusions Increase in Size after Decompressive Craniectomy? **J Neurotrauma** **29**:2723–2726, 2012
105. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J: A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. **Acta Neurochir (Wien)** **148**:255–267, 2006
106. White CL, Griffith S, Caron J-L: Early Progression of Traumatic Cerebral Contusions: Characterization and Risk Factors. **J Trauma Inj Infect Crit Care** **67**:508–515, 2009
107. White CL, Griffith S, Caron J-L: Early progression of traumatic cerebral contusions: characterization and risk factors. **J Trauma** **67**:508–514; discussion 514-515, 2009
108. Williamson EJ, Forbes A: Introduction to propensity scores. **Respirology** **19**:625–635, 2014
109. Wintermark M, van Melle G, Schnyder P, Revelly J-P, Porchet F, Regli L, et al: Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma. **Radiology** **232**:211–20, 2004
110. Wu JJ, Hsu CC, Liao SY, Wong YK: Surgical outcome of traumatic intracranial hematoma at a regional hospital in Taiwan. **J Trauma** **47**:39–43, 1999
111. Yadav YR, Basoor A, Jain G, Nelson A: Expanding traumatic intracerebral

contusion / hematoma Neurol India 54:377–381, 2006

112. Yamaki T, Hirakawa K, Ueguchi T, Tenjin H, Kuboyama T, Nakagawa Y: Chronological evaluation of acute traumatic intracerebral haematoma. **Acta Neurochir (Wien)** **103**:112–5, 1990
113. Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. **J Nippon Med Sch** **74**:332–7, 2007
114. Zeger SL, Liang KY, Albert PS: Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach.[erratum appears in Biometrics 1989 Mar;45(1):347]. **Biometrics** **44**:1049–1060, 1988
115. Zong Z, Lee HP, Lu C: A three-dimensional human head finite element model and power flow in a human head subject to impact loading. **J Biomech** **39**:284–292, 2006